



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**INCIDENCIA Y PREDICTORES DE
CARDIOTOXICIDAD A LARGO PLAZO EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS
CON ANTRACICLINAS**

TESIS DOCTORAL

Rebeca Mata Caballero

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Joaquín J. Alonso Martín

Dr. José María Serrano Antolín

Madrid, 2019

ÍNDICE

RESUMEN	5
FUENTES DE FINANCIACIÓN	11
GLOSARIO DE TÉRMINOS	13
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. HISTORIA DE LA QUIMIOTERAPIA	18
1.2. QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA	21
1.3. CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERÁPICOS	21
1.3.1. DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA E INSUFICIENCIA CARDIACA	24
1.4. DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS	37
1.4.1. ELECTROCARDIOGRAMA	38
1.4.2. ECOCARDIOGRAMA	38
1.4.3. VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA	39
1.4.4. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA (RMC)	39
1.4.5. BIOMARCADORES	40
1.5. EL STRAIN EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS	41
1.6. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS	47
1.7. BIOMARCADORES Y DETECCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD	53
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	62
2.2. OBJETIVOS	62
3. MATERIAL Y MÉTODOS	63
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	63
3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES	63
3.3. PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA	65
3.4. PROTOCOLO DE VISITAS	66
3.5. VARIABLES CLÍNICAS EVALUADAS	71

3.6. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO-DOPPLER	71
3.7. DEFINICIONES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	75
3.7.1. CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS	75
3.7.2. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	76
3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
4. RESULTADOS	79
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LA POBLACIÓN	80
4.2. HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS	83
4.3. VARIABLES CLÍNICAS	88
4.4. BIOMARCADORES CARDIACOS	89
4.5. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PREDICTORES DE CARDIOTOXICIDAD	91
4.6. CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA INTRA OBSERVADOR E INTEROBSERVADOR DE LAS MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS	94
5. DISCUSIÓN	97
5.1. INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS A LARGO PLAZO	98
5.2. PREDICTORES DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS A LARGO PLAZO	103
5.2.1. VARIABLES CLÍNICAS	103
5.2.2. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	104
5.2.3. DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA (STRAIN)	105
5.2.4. BIOMARCADORES	106
5.3. LIMITACIONES	110
6. CONCLUSIONES	113
BIBLIOGRAFÍA	117

RESUMEN

RESUMEN

Introducción

Las Antraciclinas (A) son quimioterápicos (QT) de amplio espectro que se usan en diversos procesos cancerosos sólidos o hematológicos como cáncer de mama, leucemias y linfomas.

Los avances en el tratamiento del cáncer han permitido incrementar el número de supervivientes a largo plazo del cáncer. Este aspecto ha permitido mostrar algunas de las complicaciones que tienen a largo plazo los tratamientos utilizados, en especial, el incremento significativo de las complicaciones cardiovasculares.

La **Cardiotoxicidad (CT) por antraciclinas en el cáncer de mama** es una potencial complicación, que puede suponer una importante **limitación** al tratamiento y genera un gran impacto en la **calidad de vida** y supervivencia de los pacientes, independientemente del pronóstico oncológico.

La CT se puede clasificar en 3 tipos en función del momento de aparición:

- **Cardiotoxicidad aguda:** inmediatamente tras la administración de la quimioterapia.
- **Cardiotoxicidad crónica:** la que aparece durante el primer año tras inicio de la quimioterapia.
- **Cardiotoxicidad tardía:** la detectada después del primer año.

Existen pocos datos en cuanto a la incidencia y la historia natural de la cardiotoxicidad por dichos quimioterápicos, tanto a corto como a largo plazo, en el contexto actual (empleo de dosis más bajas de antraciclinas y estudio cardiológico sistemático previo al inicio del tratamiento). La mayoría de los datos disponibles proceden de registros retrospectivos, y nos dan unas incidencias variables, en función de la definición de CT empleada, las edades de los pacientes y los fármacos utilizados. Según algunos estudios, la cardiotoxicidad por antraciclinas puede llegar a afectar hasta un 48% de pacientes

tratados con antraciclinas, sobretodo en mujeres mayores de 65 años con factores de riesgo cardiovascular concomitantes y dosis elevadas de antraciclinas.

El diagnóstico precoz de la misma que permita la instauración de tratamientos preventivos eficaces sigue siendo un reto. Existe evidencia de que alteraciones en diversos parámetros clínicos, analíticos o funcionales (obtenidos por ecocardiografía o cardiología nuclear) preceden al deterioro detectable de la función sistólica ventricular con las técnicas diagnósticas habituales. No obstante, la información de la utilidad de estos parámetros para el diagnóstico de cardiotoxicidad es escasa y la evidencia insuficiente.

Hipótesis y Objetivos

La hipótesis de este estudio es que el desarrollo de cardiotoxicidad tardía tras el tratamiento con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama es frecuente, y que diversos parámetros clínicos, ecocardiográficos y analíticos pueden predecir el desarrollo de cardiotoxicidad tardía secundaria a antraciclinas.

El objetivo principal de nuestro estudio es:

- Evaluar la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo (crónica y tardía) en pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas y caracterizar sus formas clínicas.

Los objetivos secundarios son:

- Detectar predictores clínicos del desarrollo de cardiotoxicidad a largo plazo.
- Detectar parámetros ecocardiográficos avanzados (función diastólica, Doppler tisular, deformación miocárdica) predictores del desarrollo de cardiotoxicidad a largo plazo.
- Estudiar la utilidad de diversos biomarcadores como predictores de cardiotoxicidad a largo plazo.

Métodos

Se incluyeron de forma prospectiva 85 pacientes (pts) consecutivos sometidos a quimioterapia (QT) con A. Se realizó una evaluación basal, al final de la QT con A, a los 3 meses del fin de la QT con A, y al año y a los 4 años del inicio de la QT con A. Se evaluaron datos clínicos y parámetros de función sistólica y diastólica en todas las visitas, y parámetros bioquímicos incluyendo la troponina T ultrasensible (TnT), el NTproBNP y la proteína transportadora de ácidos grasos (H-FABP) en todas las visitas menos en la última (a los 4 años). La variable desenlace fue la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo (crónica y tardía).

Resultados

La dosis media de doxorubicina empleada fue de 243mg/m². La mediana de seguimiento de nuestra cohorte fue de 4,5 años. Al año la incidencia de cardiotoxicidad por antraciclinas fue del 1% y al final del seguimiento del 16,5% (14 de 85 pacientes). Es decir, la incidencia de cardiotoxicidad tardía (después del primer año) fue del 13%. De los 14 pacientes con cardiotoxicidad, 12 presentaron disfunción sistólica asintomática, 1 insuficiencia cardíaca y 1 muerte súbita. De los 85 pacientes, 40 desarrollaron disfunción diastólica (DD) en el primer año. En el análisis univariado, la disfunción diastólica durante el primer año fue el único parámetro asociado con cardiotoxicidad por antraciclinas (Tabla 1). En el modelo de regresión logística, ninguno de los factores de riesgo cardiovascular clásicos se relacionó con el desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas, como tampoco otras variables clínicas como la dosis de antraciclinas recibida o el tratamiento radioterápico en el hemitórax izquierdo. Ninguno de los biomarcadores fue un predictor independiente del desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas. Un descenso precoz del strain se asoció de forma no significativa con el desarrollo de cardiotoxicidad a largo plazo. Únicamente la disfunción diastólica se relacionó de forma independiente con el desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas, con una odds ratio de 5,3 (IC 95%=1,4-20,7).

Conclusiones

La incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo por antraciclinas en los pacientes tratados por cáncer de mama es alta, 16,5% a 4,5 años, pero mayoritariamente subclínica. La

mayor incidencia de cardiotoxicidad es tardía, observada después del primer año después de la finalización de la quimioterapia. Este hallazgo sugiere la utilidad de prolongar el seguimiento de estos pacientes a más largo plazo. El desarrollo de disfunción diastólica precoz tras la quimioterapia se asocia de forma independiente al desarrollo de cardiotoxicidad crónica y tardía por antraciclinas.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado parcialmente mediante una beca de la Red Temática de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) RD06/0014/002 del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencias e Innovación) y de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RIC) RD12/0042/0067 del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad)/Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, cofinanciadas ambas a través del Fondo Europeo de Desarrollo

Regional (FEDER), and y por una beca competitiva de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ABVD	Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vincristina y dacarbazina
AC	Adriamicina (doxorrubicina y ciclofosfamida
ACx4-T	Adriamicina (doxorrubicina), ciclofosfamida y taxol (paclitaxel) Adriamicina (doxorrubicina), ciclofosfamida, taxol (paclitaxel) y herceptin
ACx4-TH	(trastuzumab)
ACC	American College of Cardiology
ADN	Acido desoxirribonucleico
AHA	American Heart Association
ANP	Péptido Natriurético Atrial o Atrial Natriuretic Peptide
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	Area under curve
BCIRG-0063	Breast Cancer International Research Group
BIG	Breast International Group
BNP	Péptido Natriurético B o Brain Natriuretic Peptide
C	Ciclofosfamida
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CEF	Ciclofosfamida, epirrubicina, y 5-fluorouracilo
CHOP	Ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y prednisona
CM	Cáncer de mama
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoruracilo
CMF-A	Ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil y doxorrubicina
D	Docetaxel
DBCG	Danish Breast Cancer Cooperative Group
DCp	Docetaxel y carboplatino.
DD+	Pacientes que desarrollan disfunción diastólica
DD-	Pacientes que no desarrollan disfunción diastólica
DDVI	Diámetro diastólico ventricular izquierdo
DL	Dislipemia
DSV	Diámetro sistólico ventricular izquierdo
DSVI	Disfunción sistólica ventricular izquierda
DTp	Doppler tisular pulsado
E	Epirrubicina
EC	Epirrubicina y ciclofosfamida dosis moderadas
EV	Epirrubicina y vinblastina
ECG	Electrocardiograma
ECTO	European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ESC	European Society of Cardiology
FEC	5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida
FECx6	5-fluoruracilo, epirrubicina y ciclofosfamida.

FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
5FU	5-fluorouracilo
GEICAM	Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama
GOIRC	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica
	Isoenzima tipo BB de la glucógeno fosforilasa o glycogen phosphoylase
GPBB	isoenzyme BB
GUN	Gruppo Universitario Napoletano
H	Herceptin o trastuzumab
HEC	Epirubicina dosis plena y ciclofosfamida
HeCOG	Hellenic Cooperative Oncology Group
HER2	Human epidermal growth factor receptor
HERA	Herceptin Adjuvant Trial Study
	Proteína transportadoras de ácidos grasos o hearttype fatty acid binding protein
H FABP	
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca
IMC	Índice de masa corporal
INT	Intergroup
M	Metotrexate
MIBG	Metaiodo-bencil-guanidina
NCCTG	
N9831	North Central Cancer Treatment Group trial N9831
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NCIC CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NEAT	National Epirubicin Adjuvant Trial
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSABP B31	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial B-31
NTproANP	Porción aminoterminal péptido natriurético Atrial
NTproBNP	Porción aminoterminal péptido natriurético B
NYHA	Asociación del Corazón de Nueva York, New York Heart Association
Onda A	Velocidad pico de la onda de contracción auricular
Onda A'	Velocidad diastólica tardía del anillo mitral por Doppler tisular pulsado
Onda E	Velocidad pico del llenado precoz ventricular
Onda E'	Velocidad diastólica precoz del anillo mitral por Doppler tisular pulsado
Onda S'	Velocidad sistólica del anillo mitral por Doppler tisular pulsado
OR	Odds-ratio
PACS	Protocol Adjuvant dans le Cancer du Sein
PAF	Mostaza de L-fenilalanina, doxorubicina y 5- fluorouracilo
PF	Mostaza de L-fenilalanina y 5-fluorouracilo
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T	Taxol
TBQ	Tabaquismo
TD	Tiempo de desaceleración de la onda E

TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
USON	United States Oncology
VEGF	Vascular endotelial growth factor
VP	Velocidad de propagación del flujo de llenado mitral por modo M-color

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA DE LA QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células. Debido a que las células cancerosas en general crecen y se dividen más rápido que las células sanas, la quimioterapia las destruye más rápido que a la mayoría de las células sanas. Pero afectan a todas las células en crecimiento, incluidas las células sanas. Este daño causa los efectos secundarios de la quimioterapia. La quimioterapia con estos fármacos se denomina quimioterapia estándar, tradicional o citotóxica (por ejemplo, las antraciclinas).

Muchos otros tipos de fármacos más recientes también tratan el cáncer, se conocen como fármacos dirigidos, debido a que dañan las células cancerosas bloqueando los genes o las proteínas que se encuentran en las células cancerosas (por ejemplo, el trastuzumab). Debido a que estos tratamientos actúan específicamente en las células cancerosas, causan diferentes efectos secundarios y por lo general dañan menos a las células sanas. Otros tipos de terapias contra el cáncer incluyen hormonas y fármacos que trabajan junto con su sistema inmunitario para combatir el cáncer.

Para entender el inicio del uso de la quimioterapia hay que situarse en la primera mitad del siglo pasado. En aquel momento, las alternativas terapéuticas para un paciente de cáncer eran muy escasas, limitadas exclusivamente a la cirugía o al tratamiento paliativo en espera de una muerte segura. La resección quirúrgica de las masas tumorales suponía únicamente un retraso en el desarrollo de la enfermedad en la mayoría de los casos, lo que llevó a algunos cirujanos a proponer que cuanto más extensas fuesen las áreas extirpadas a los pacientes, mayores serían las expectativas de éxito. Esta hipótesis derivó en el desarrollo de lo que se dio en llamar “cirugía radical” que resultaba en unas tremendas amputaciones, cuando no directamente en la muerte de los pacientes en la mesa del quirófano.

Una de las primeras aproximaciones al uso de agentes quimioterapéuticos se produjo, como en muchas otras ocasiones en ciencia, por casualidad. Una casualidad que nació de un grave hecho criminal que se tornó una bendición. El 2 de diciembre de 1943, un ataque de la aviación nazi al puerto de Bari en Italia, en donde se encontraba atracada la armada de los EEUU, se saldó con cientos de muertos y 17 barcos hundidos. Entre ellos, el SS John Harvey que al recibir las bombas nazis liberó su letal carga química al mar y al aire, provocando una enorme nube tóxica. El buque de carga estadounidense llevaba a bordo un cargamento secreto que solo los más altos cargos militares conocían, unas 2.000 bombas del tipo M47A1 cargadas cada una con alrededor de 30 kilos de gas mostaza. Este agente químico se había desarrollado a principios del siglo XX y había sido utilizado en los campos de batalla durante la I Guerra Mundial, con resultados devastadores. Por ello, su uso fue prohibido en convenciones internacionales. Pese a este acuerdo, los EEUU continuaron su plan secreto de producción y almacenaje de armas químicas y, en el escenario de la II Guerra Mundial y ante un hipotético uso de armas químicas por parte del ejército nazi, la armada estadounidense había decidido pertrecharse de su propio arsenal químico en Europa.

Las consecuencias de la liberación de este gas letal fueron desastrosas para la armada de EEUU albergada en Bari y para la población de la ciudad italiana. El Dr Stewart Alexander, de la armada de los EEUU, analizó las consecuencias del desastre, destacando la fuerte reducción en células sanguíneas, en concreto las de estirpe linfoide y mieloide. Esta peculiaridad llegó a oídos de Louis S. Goodman y Alfred Gilman, dos farmacólogos de los EEUU quienes formularon una hipótesis. Si el compuesto tóxico del letal gas mostaza resulta en la eliminación de las células mieloides y linfoides, células que se caracterizan por su rápida división, quizás también resulte eficaz en el tratamiento del linfoma, una enfermedad neoplásica resultado de una proliferación excesiva e incontrolada de células linfoides.

Tras una primera prueba exitosa en un modelo animal, se comprobó la hipótesis en un paciente con linfoma. El resultado fue espectacular y el paciente mostró una reducción muy importante de las células cancerosas, eso sí, de manera transitoria; pero era un paso muy prometedor, la primera demostración de que el crecimiento tumoral podía ser controlado con agentes farmacológicos.

Una segunda vía de desarrollo inicial de la quimioterapia del cáncer se produjo dentro del área de investigación en antimetabolitos y fue el resultado de una deducción derivada de la investigación biomédica y bioquímica, y no de la simple casualidad, como en el caso del gas mostaza. En esta aproximación jugó un papel fundamental el patólogo Sidney Farber; en 1946 se encontraba estudiando desde hacía años las leucemias y linfomas pediátricos en el Hospital Infantil de Boston y sabía del descubrimiento del ácido fólico, un compuesto identificado hacía poco tiempo para regular el correcto crecimiento de los linfocitos y cuya carencia era la base de la anemia que sufrían los pobres de Bombay. Era un pilar fundamental para el ADN y la división celular. Los anémicos por esta etiología apenas producían glóbulos sanguíneos.

Farber pensó en utilizar estos hallazgos, pero primero cometió un grave error. Pensó que administrando fólico a niños leucémicos se restablecería la función normal. Sin embargo, las pruebas demostraron que todavía aceleraba más la enfermedad y la muerte, lo que indispuso mucho a los pediatras del Hospital. Farber recondujo el asunto y se planteó que lo que debía hacer era administrar un antifolato, es decir, una sustancia que bloqueara la producción celular.

Por esa época, en los Laboratorios Lederle, Yellapragada Subbarow (1895-1948) investigaba la fabricación de productos sintéticos de elementos naturales que se encontraban en la célula. Sintetizó ácido fólico y en los pasos intermedios encontró moléculas que se comportaban de forma contraria, es decir, como antagonistas. Farber le escribió para ver si podía probarlos en sus pacientes de leucemia en 1947. Trató a 16 niños con leucemia linfoblástica aguda, una enfermedad muy agresiva y mortal: 10 de ellos respondieron positivamente al tratamiento, y 5 sobrevivían entre 4-6 meses tras el diagnóstico, algo que para este tipo de leucemia no tenía precedentes (1). El trabajo de Farber demostraba que era posible emplear agentes químicos que actuaran como venenos de las células tumorales y que la estrategia de búsqueda de compuestos tóxicos que fuesen potentes y lo más selectivos posible, ofrecía esperanzas en la lucha frente al cáncer. Pero la noticia de los trabajos de Farber se extendió y empezaron a llegar niños a su clínica. En algunos casos se obtenían remisiones casi completas, en otros no tanto. Meses después los pacientes sufrían recaídas y en esta ocasión los antifolatos no ejercían ya ningún efecto. No obstante, se había logrado retrasar varios meses lo

inevitable. Esto era mucho en esos momentos. En 1948 Farber publicó en el New England Journal of Medicine el trabajo "Temporary Remissions in Acute Leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin)" (1). El trabajo fue recibido en algunos casos con escepticismo y en otros con indignación. Efectivamente se retrasaba la muerte y era la primera vez que se utilizaba un fármaco (quimioterapia) contra el cáncer.

Desde entonces, se inició una carrera por encontrar nuevos agentes que pudiesen ser empleados como medicinas frente a los distintos tipos de cáncer. Hoy en día, la LLA infantil tiene unas muy buenas tasas de supervivencia, cercanas al 95%.

Desde el principio se vio que la limitación fundamental de estos agentes es, que además de actuar matando células tumorales, también actuaban sobre células sanas, sobre todo células de más rápido crecimiento como las de la médula ósea, mucosas digestivas y folículos pilosos. Esta toxicidad limitaba su uso y en muchas ocasiones obligaba a interrumpir temporal o definitivamente los tratamientos. A pesar de los grandes avances en la investigación y el desarrollo de agentes más específicos, la toxicidad sigue siendo la principal limitación de la terapia oncológica.

1.2. QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en las mujeres de los países occidentales (1). El tratamiento del CM es muy complejo e incluye la combinación de la cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia.

En los últimos 50 años se ha producido una revolución en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama. Tras los agentes quimioterápicos tradicionales (adriamicina, ciclofosfamida, etc.) usados como terapia única hasta los años 70, aparecieron los primeros fármacos antiestrógenos (tamoxifeno) y, cerca del cambio de milenio, el primer anticuerpo monoclonal para el cáncer de mama HER2/neu+ (trastuzumab). Estos

nuevos agentes han supuesto un cambio radical en la historia de la enfermedad (2). Estos fármacos han demostrado un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y global en múltiples estudios.

Los principales quimioterápicos empleados en el tratamiento del cáncer de mama y los regímenes de quimioterapia más comúnmente utilizados son (3):

- CAF (FAC): ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina y 5-fluorouracilo o CEF (FEC), si se emplea epirubicina en vez de doxorubicina.
- AC, EC: doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida.
- TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.
- AC→T: doxorubicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel/docetaxel. Trastuzumab se puede administrar con el paclitaxel o el docetaxel en tumores HER2/neu+.
- TC: docetaxel y ciclofosfamida.
- CMF: ciclofosfamida, metotrexato, y 5-fluorouracilo (prácticamente obsoleto).

Con respecto a los tratamientos biológicos dirigidos, la llegada de los anticuerpos monoclonales supuso una revolución. El trastuzumab ha sido el primer anticuerpo monoclonal utilizado en tumores de mama HER2/neu+. Es más eficaz que la quimioterapia estándar sola. En el año 2000 se aprobó en España para cáncer de mama metastático, solo o asociado a otros agentes quimioterápicos. En el cáncer de mama precoz se utiliza tras cirugía (como tratamiento adyuvante) asociado a quimioterapia y radioterapia prolongando el tratamiento durante un año. Todos los ensayos realizados en cáncer de mama precoz (HERA, NSABPB31, BCIRG006) encontraron ventajas claras en cuanto a intervalo libre de enfermedad (disminución del 50% de recaídas) y en supervivencia global (mejora del 33%) (4,5).

El lapatinib es un inhibidor tirosinasa anti-HER2/neu que puede utilizarse asociado a capecitabina en cáncer de mama metastático que ha progresado con trastuzumab (6). El pertuzumab ha sido aprobado en año 2013 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en primera línea de enfermedad metastásica asociado a trastuzumab y docetaxel en cáncer HER2/neu+ que ha progresado con trastuzumab (7,8).

1.3. CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERÁPICOS

En las últimas décadas ha habido una disminución de la mortalidad asociada al cáncer de mama (9), debido a las mejoras en su diagnóstico y tratamiento. Estos avances han permitido incrementar el número de supervivientes al cáncer, lo cual nos ha permitido observar las complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

La Cardiotoxicidad (CT) por AT en el cáncer de mama es una potencial complicación, que supone la limitación más importante al tratamiento, y genera un gran impacto en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, independientemente del pronóstico oncológico (10,11).

Clásicamente se ha clasificado la CT en 3 tipos en función del momento de aparición:

- CTA aguda: inmediatamente tras la dosis de QT, y generalmente reversible.
- CTA crónica: durante el primer año tras inicio de la QT. La más ampliamente estudiada.
- CTA tardía: después del primer año. Se cree que el mecanismo subyacente es el mismo que en la crónica y en la tardía, sólo que aparece o se diagnostica más tarde.

En las muestras de biopsia cardiaca en los pacientes con CT por AT se encuentra destrucción de miocitos y fibrosis, irreversible, para lo cual se ha acuñado el concepto de **cardiotoxicidad tipo I**. Se ha llamado **cardiotoxicidad tipo II** a la mediada por trastuzumab, reversible, sin evidencia de cambios ultraestructurales en el miocardio y que consistiría en una pérdida temporal de contractilidad que se ha comparado con el aturdimiento o la hibernación descritos en la cardiopatía isquémica (13).

Existen datos discordantes en cuanto a la incidencia de cardiotoxicidad por dichos quimioterápicos; la mayoría de los datos que disponemos han sido obtenidos de registros retrospectivos, y nos dan unas incidencias variables en función de la definición empleada para cardiotoxicidad, edad media de la cohorte, y fármacos empleados así

como las dosis utilizadas (12, 13). Según algunos estudios, puede llegar a alcanzar hasta un 48% de los pacientes tratados, sobretodo en mujeres mayores de 65 años con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) concomitantes y dosis elevadas de AT junto con otros QT concomitantes.

Las complicaciones cardiovasculares del tratamiento del cáncer, en general, se pueden clasificar en nueve categorías principales, según el documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología publicado en 2016 (13):

- disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca (IC);
- enfermedad arterial coronaria (CAD);
- enfermedad valvular;
- arritmias, especialmente aquellas inducidas por fármacos que prolongan el intervalo QT;
- hipertensión arterial;
- enfermedad tromboembólica;
- enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular;
- hipertensión pulmonar y
- complicaciones pericárdicas.

1.3.1. DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA E INSUFICIENCIA CARDIACA

La disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) y la insuficiencia cardíaca (IC), es un efecto secundario relativamente frecuente del tratamiento contra el cáncer, y constituye la complicación cardiovascular más preocupante, causando un aumento significativo en la morbilidad y mortalidad. El momento en el que se pone de manifiesto la cardiotoxicidad varía sustancialmente, algunos quimioterápicos inducen efectos secundarios inmediatamente después de la exposición, lo cual puede afectar de forma negativa a la terapia oncológica, mientras que otros generan lesiones cardíacas subclínicas que se manifiestan clínicamente años más tarde. Además, algunos

Tabla 1. INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA ASOCIADA CON AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Agentes quimioterápicos	Incidencia (%)
Antraciclinas	
Doxorubicina (adriamicina)	
400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubicina (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0,9-11,4
Mitoxanthone > 120 mg/m ²	2,6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m ²)	2
Agentes alquilantes	
Cilofosfamida	7-28
Ifosfamida <10 g/m ²	0,5
12,5-6 g/m ²	17
Antimetabolitos	
Docetaxel	2,3-1,3
Placlitaxel	<1
Anticuerpos monoclonales	
Trastuzumab	1,7-20,1
Bevacizumab	1,6-4
Pertuzumab	0,7-1,2
Pequeñas moléculas inhibidoras de tirosin kinasa	
Sunitinib	2,7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib mesylate	0,2-2,7
Lapatinib	0,2-1,5
Inhibidores de la proteasa	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Miscelánea	
Everólimus	<1
Temsirólimus	<1

quimioterápicos, como las antraciclinas, pueden inducir la remodelación cardíaca progresiva y tardía secundaria a una agresión previa al miocito, resultando en una cardiomiopatía tardía, mientras que otros pueden causar disfunción cardíaca transitoria sin consecuencias a largo plazo.

La predicción del pronóstico cardiovascular a largo plazo se complica aún más por el hecho de que los pacientes suelen recibir diferentes combinaciones de fármacos contra el cáncer junto con radioterapia en muchos casos, con el potencial efecto cardiotóxico de las interacciones entre los diversos agentes (14).

Los supervivientes a un cáncer en edad pediátrica tratados con AT y RT mediastínica, tienen 15 veces mayor riesgo de desarrollar IC a lo largo de la vida que los controles (15). En los pacientes con riesgo cardiovascular preexistente, también se incrementa el riesgo a corto plazo para el desarrollo de IC (16). Recientemente están aumentando los casos de DSVI o IC causada por fármacos inhibidores de la tirosinkinasa (TKIs), particularmente en pacientes con FRCV preexistentes (17). En la tabla 1 podemos ver un resumen de la incidencia de cardiotoxicidad por los quimioterápicos más comunes.

1.3.1.1. ANTRACICLINAS

Las antraciclinas son altamente eficaces en el tratamiento de tumores sólidos y las neoplasias hematológicas, y evitarlas por miedo a los potenciales efectos secundarios cardiovasculares puede afectar de forma negativa al tratamiento oncológico de los pacientes (18,19). Pero por otra parte, las antraciclinas pueden causar daño cardíaco irreversible, lo cual también empeora el pronóstico (20). La doxorubicina se asocia con una incidencia del 5% de IC cuando se alcanzan dosis de 400 mg/m² y dosis mayores aumentan el riesgo de forma exponencial, hasta el 48% a 700 mg/m² (10). Llama la atención la gran variabilidad entre pacientes en cuanto a la susceptibilidad a las antraciclinas. Mientras que muchos toleran dosis estándar de antraciclinas sin desarrollar cardiotoxicidad a largo plazo, otros muchos pueden desarrollar cardiotoxicidad tras la primera dosis (21).

El mecanismo fisiopatológico más aceptado para la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es el del estrés oxidativo, que sugiere que la generación de especies reactivas del oxígeno y la peroxidación lipídica de la membrana de la célula daña a los cardiomiocitos (22, 23, 24). También se han sugerido otros mecanismos: Estudios que examinan los efectos de las antraciclinas en miocitos cardíacos in vitro y en vivo de animales pequeños han demostrado varias formas de lesión cardíaca (25). La muerte celular de miocitos parece ser un mecanismo probable para la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Otros mecanismos de cardiotoxicidad incluyen el desarrollo de "sarcopenia" celular, caracterizada por la disrupción de la estructura normal del sarcómero. Las antraciclinas inhiben la expresión de varios factores de transcripción cardíaca, lo cual puede desempeñar un papel decisivo en la muerte del miocito así como en el desarrollo de sarcopenia. La degradación de la proteína titina puede representar un importante paso que conduce a la degradación acelerada de los miofilamentos. Se ha observado clínicamente una importante interacción entre las antraciclinas y los nuevos tratamientos dirigidos contra el receptor tirosina quinasa ErbB2. Existe evidencia de que la señalización del receptor ErbB2, en respuesta a la unión de su ligando cuando hay sobreexpresión del mismo, regula la absorción de antraciclinas en las células por medio de las proteínas relacionadas con resistencia a múltiples drogas.

La cardiotoxicidad por antraciclinas se puede clasificar en función del momento de aparición en aguda, crónica (temprana) o tardía.

- La CTA aguda aparece inmediatamente tras la administración del fármaco, se desarrolla en menos del 1% de los pacientes y generalmente es transitoria y reversible. Lo más frecuente es que se manifieste como DVI transitoria, cambios ECG o arritmias supraventriculares. Aunque suele ser reversible, también puede reflejar el daño de miocitos que pudiera evolucionar a una cardiotoxicidad crónica o tardía. Hasta el momento no existen claros marcadores que nos indiquen si la disfunción va a ser transitoria o reversible, si bien parece que la elevación precoz de marcadores de daño miocárdico puede ayudar a identificar un grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad a largo plazo.

- La CTA temprana o crónica es la que aparece durante el primer año post-tratamiento, mientras que la CTA tardía aparece varios años después del inicio del mismo, con una mediana de 7 años después del tratamiento (26,27). En pacientes tratados con dosis habituales de antraciclinas y mayores de 65 años, la incidencia puede ser de hasta el 10%.

Si bien, se cree que el mecanismo subyacente en todos los tipos es el mismo, pero se manifiesta en distintos momentos. Esta clasificación se basa en estudios retrospectivos en los que la DSVI se determinó después del desarrollo de IC o bien en evaluaciones aleatorias en pacientes tratados por cáncer en edad pediátrica.

Las antraciclinas se comienzan a utilizar en el tratamiento del cáncer en los años sesenta. A comienzos de los años setenta aparecen las primeras publicaciones alertando sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca y cardiotoxicidad tras tratamiento con antraciclinas. Un primer artículo publicado en 1971 por Ainger (28) y colaboradores comunican los casos de dos niños tratados con daunorrubicina que fallecen por insuficiencia cardíaca con una descripción detallada de la evolución clínica, los hallazgos anatomopatológicos y con la conclusión de que el cuadro se considera secundario a toxicidad por daunorrubicina.

Antes de esta publicación ya se habían descrito episodios cardíacos tras tratamiento con antraciclinas, si bien no se establecía una relación causal clara. En el artículo de Tan y colaboradores (36), publicado en 1966, en el que se recogía su experiencia clínica en 94 pacientes tratados con daunorrubicina se describen efectos secundarios observados incluyendo lo que denominaron complicaciones cardiopulmonares en 19 niños que recibieron dosis superiores a 25mg/kg y, aunque se trataba de pacientes muy enfermos con neoplasias muy avanzadas, si mencionan en el artículo la posibilidad de que las dosis altas de daunorrubicina tengan relación causal con el efecto.

En 1973, Lefrak y colaboradores (29), comunican en un artículo una incidencia elevada de alteraciones electrocardiográficas que consistían fundamentalmente en pérdida de voltaje en una serie de 399 pacientes tratados con adriamicina, así como una incidencia mayor de la esperada de casos de insuficiencia cardíaca. En concreto la incidencia de alteraciones electrocardiográficas fue del 11% y la de insuficiencia cardíaca del 2.7%

pero se disparaba hasta el 30% en los 33 pacientes que recibieron una dosis acumulada mayor o igual a 550 mg/m² de superficie, dosis que se convirtió posteriormente en el límite prohibido a partir del cual el riesgo de cardiotoxicidad era inaceptable.

A medida que se fueron usando la doxo y daunorrubicina fueron descubriéndose aspectos de este efecto tóxico sobre el corazón. En el primer trabajo de Lefrak y cols y en otros posteriores se constató el pésimo pronóstico de esta forma de miocardiopatía cuando se presentaba como insuficiencia cardiaca. Frecuentemente era refractaria a tratamiento médico y con tasas de mortalidad aguda publicadas (30) de hasta el 20%. También se puso de manifiesto rápidamente que había una cardiotoxicidad, que se denominó aguda y que solía ser transitoria y ocurría inmediatamente después de la infusión del fármaco. Consistía en cambios electrocardiográficos o síntomas de miopericarditis leve. Junto a esta se describió una forma más tardía, que se denominó subaguda o crónica, que se manifestaba como insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular y que normalmente no era reversible.

Otro aspecto observó es que era dosis dependiente y que aunque algunos pacientes podían tolerar dosis muy elevadas y otros desarrollaban cardiotoxicidad tras dosis relativamente bajas, si la dosis acumulada era suficiente la cardiotoxicidad siempre aparecía.

En 1979 Von Hoff y colaboradores (31) publican un artículo clásico, muy citado y que tuvo un gran impacto e influencia en la práctica futura. Se trata de un estudio retrospectivo de 4018 pacientes tratados con doxorubicina en el que observan una incidencia global de insuficiencia cardiaca del 2.2% (88 pacientes) pero, además, con la gran cantidad de datos de que disponían en esta amplísima serie construyen una curva que permitía calcular el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en función de la dosis recibida. Esta podía ser utilizada como instrumento para optimizar la dosis de tratamiento para lograr la máxima eficacia terapéutica con un riesgo aceptable de cardiotoxicidad. Observaron que la relación dosis-incidencia de insuficiencia cardiaca no era lineal y que a dosis bajas por debajo de 300 mg/m² la línea era plana con riesgo bajo de insuficiencia cardiaca pero a partir de ahí la pendiente de la curva aumentaba. Establecieron en torno a 500-550mg/m² el punto donde el riesgo de insuficiencia

cardiaca era del 5% y ese fue el límite máximo de dosis que se consideró aceptable durante mucho tiempo. Además se identificaron una serie de factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad: edad avanzada, los protocolos cada 3 semanas frente a los semanales y por supuesto la dosis acumulada. En 2003 Swain y colaboradores (32) del MD Anderson utilizando los datos de 630 pacientes incluidos en 3 ensayos clínicos redujeron este límite del 5% de incidencia de insuficiencia cardiaca a 400-450mg/m².

Para la comparación entre las diversas antraciclinas se utilizan como referencia las dosis en mg/m² de superficie y la doxorubicina. Hemos descrito previamente que en lo referente a la mielosupresión el factor de equivalencia entre la doxorubicina y la epirubicina es de 0.66, es decir 60mg/m² de doxorubicina produciría la misma mielosupresión que 90mg/m² de epirubicina. Sin embargo en lo referente a la cardiotoxicidad la dosis máxima recomendada de epirubicina para un riesgo de insuficiencia cardiaca del 5% es de 900 mg/m² (frente a 500- 550 mg/m² de doxorubicina), es decir que el factor de corrección para riesgo de cardiotoxicidad sería más amplio en torno a 0.55-0.6. Este factor es el que se utiliza para el cálculo de dosis equivalente de doxorubicina en los estudios (33) y la recomendación habitual de los oncólogos. La idarubicina es la única antraciclina que puede administrarse vía oral y parenteral y por ello se ha propuesto su utilización vía oral en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes ancianas. Hay pocos datos en comparación con la doxorubicina. En un ensayo clínico en cáncer de mama avanzado (34) se comparó idarubicina oral a dosis de 45mg/m² por ciclo con doxorubicina a dosis de 75mg/m² por ciclo con evidencia de menor cardiotoxicidad con idarubicina pero también con una respuesta terapéutica claramente menos eficaz.

A pesar del avance que suponía esta información existía una gran variabilidad en la susceptibilidad de los pacientes a las antraciclinas. A partir de ahí se intentaron desarrollar estrategias que permitieran tratar a los pacientes de forma más segura. Los estudios anatomopatológicos de Margaret Billighan y cols (35) de la Universidad de Stanford se enmarcan en esta estrategia y constituyen un hito en el conocimiento de la cardiotoxicidad por antraciclinas. En sus estudios reconocieron una serie de cambios ultraestructurales causados por la doxorubicina en las células miocárdicas que eran

característicos y progresivos a medida que se incrementaba la dosis y elaboraron una clasificación con 4 grados (El Billingham scoring system) que iban de 0 a 3 en función de los cambios en las biopsias miocárdicas. Durante los años ochenta muchos pacientes fueron sometidos a biopsia miocárdica tras dosis acumuladas de 300 mg/m² para valorar si se podía continuar con 1 o 2 ciclos más de quimioterapia.

Un estudio prospectivo reciente en el que se incluyeron 2625 pacientes (seguimiento medio de 5,2 años), mostró una incidencia global de CTA del 9%, con un 98% de los casos ocurriendo en el primer año y cursando con DSVI asintomática (37). Probablemente el desarrollo de CTA está en relación con un deterioro progresivo de la FEVI, por ello, muchos pacientes se encuentran inicialmente asintomáticos y las manifestaciones clínicas van apareciendo con los años, muchas veces desencadenadas por otros factores de riesgo concomitantes.

Por otra parte, existen estudios que sugieren que si la disfunción cardíaca asociada a la antraciclinas se detecta y se trata de forma precoz (tratamiento para IC), las probabilidades de recuperación son mayores (38). Los factores de riesgo para la CTA incluyen la dosis acumulada durante toda la vida, el régimen de infusión y cualquier condición que incremente la susceptibilidad cardíaca, incluyendo la enfermedad cardíaca preexistente, hipertensión arterial, edad avanzada (>65 años), uso concomitante de otras quimioterapias o radioterapia mediastínica (39) (Tabla 2). Los pacientes pediátricos son especialmente vulnerables, puesto que su corazón se encuentra en desarrollo, y presentan un riesgo de CTA excesivamente alto y que se puede manifestar tras muchos años de tratamiento (40).

Actualmente nos encontramos ante la búsqueda de moléculas menos cardiotóxicas y efectivas, el intento de desarrollo de agentes protectores frente a la toxicidad y el desarrollo de métodos no invasivos que permitan el diagnóstico precoz en una fase en la que el daño no sea irreversible.

Tabla 2. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

<ul style="list-style-type: none"> • Dosis acumulada • Sexo femenino • Edad (>65 a, <18 a) • Insuficiencia renal • Condiciones preexistentes: enfermedad cardíaca, HTA, factores genéticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia concomitante o previa en hemitórax izquierdo • Quimioterapia concomitante: agentes alquilantes o antimicrotúbulos, inmunoterapia y tratamientos biológicos dirigidos.
--	---

Tabla 2. Factores asociados al desarrollo de CTA.

1.3.1.2. INMUNOTERAPIA Y TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS DIRIGIDOS

La inmunoterapia y las terapias dirigidas, introducidas más recientemente en el arsenal terapéutico, han supuesto un gran avance y un incremento sustancial en la eficacia en el tratamiento contra el cáncer.

Entre ellos destacan los fármacos que son anticuerpos monoclonales inhibidores de la señalización del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), como el trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansina (T-DM1)] o los inhibidores de la tirosin kinasa (TKIs) (lapatinib), usados junto con quimioterápicos, han mejorado de forma significativa los resultados en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (41).

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al dominio extracelular del receptor HER2 desarrollado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan este receptor.

El receptor HER 2 es uno de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR), que forma parte de la familia de tirosin kinasas implicadas en la regulación de la proliferación celular. Este receptor HER2 esta codificado por un gen localizado en el

brazo corto del cromosoma 17, el gen HER2/Neu (ErbB2) que fue descubierto y clonado (42) en 1983. De un 20 a un 25% de las pacientes con cáncer de mama tienen amplificación del gen HER2/Neu o sobreexpresión del receptor HER2, lo que confiere a estos tumores una mayor agresividad, incidencia mayor de metástasis y mayor mortalidad global (43,44).

El hallazgo por parte de Sato y colaboradores (45) en 1983 de que un anticuerpo monoclonal contra un EGFR inhibía la unión de este receptor a su ligando natural y la fosforilación del mismo anulando su función de señal, puso en marcha la búsqueda de un anticuerpo monoclonal contra el receptor HER2 que pudiera ser útil en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivas. Los científicos de GENETECH desarrollaron un anticuerpo monoclonal de ratón con alta afinidad por el dominio extracelular del receptor HER2. Trastuzumab es la versión humanizada de este anticuerpo monoclonal (46).

La FDA aprueba el uso de la molécula en el cáncer de mama metastático en 1998. En 2001 se publica un gran estudio fase III que pone de manifiesto la eficacia del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastático (47). En este estudio se aleatorizó a pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivo a tratamiento convencional frente a tratamiento convencional más trastuzumab. Los resultados fueron claramente favorables en el grupo que recibió trastuzumab, con mejoras significativas en la tasa de respuesta (50 vs 34%) y en la supervivencia global (25 frente a 20 meses). El aspecto negativo del ensayo fue el hallazgo de que el grupo que recibió trastuzumab tenía una incidencia alarmantemente alta de disfunción cardíaca (ver tabla 3), que era del 27 % en el grupo antraciclinas/trastuzumab, del 13% en el grupo taxol/trastuzumab, frente al 8% del grupo antraciclinas solo y del 1% en el grupo taxol. La incidencia de insuficiencia cardíaca clínica fue del 16% en el grupo antraciclinas/trastuzumab frente al 3% del resto. Posteriormente en varios estudios se ha investigado la incidencia de cardiotoxicidad del trastuzumab cuando se utiliza como agente aislado que se situó en torno al 7% (incidencia de disfunción sistólica) (48,49).

Dados los hallazgos del efecto beneficioso del trastuzumab en el cáncer de mama metastático se puso en marcha un amplio programa de investigación clínica en

tratamiento adyuvante de cáncer de mama con 4 grandes estudios: el Herceptin Adjuvant Trial Study (HERA) (50), el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial B-31 (NSABP B-31) y el North Central Cancer Treatment Group Trial N9831 (NCCTG N9831) (51) publicados a mediados de los años 2000 y el último gran estudio es el Breast Cancer International Research Group (BCIRG-0063) (52) publicado en 2011. Los hallazgos de cardiotoxicidad del estudio inicial en cáncer metastático obligaron a que, en todos los nuevos estudios, se programaran las pautas de quimioterapia como un tratamiento secuencial administrando inicialmente los ciclos que incluían antraciclinas y tras finalizar los mismos se iniciaban los de trastuzumab. Los resultados fueron espectaculares según el editorial (53) del New England Journal of Medicine tras la publicación en el mismo número en 2005 de los estudios HERA, NSABP B-31 y NCCTG N9831 (los resultados de los 2 últimos se publicaron conjuntamente en un artículo único). Con tiempos de seguimiento relativamente cortos (de uno a dos años y medio) se lograban reducciones significativas en la tasa de recurrencia de una magnitud excepcional en los ensayos clínicos en oncología. En los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se reducían las tasas de recurrencia a la mitad (54) con diferencias en supervivencia libre de enfermedad del 12% a los 3 años y del 18% a los 4 años. El trastuzumab modifica claramente la historia natural de la enfermedad. Además el tratamiento con trastuzumab reducía la mortalidad global un 33%. En el estudio HERA se reprodujeron los resultados beneficiosos (50) con disminución llamativa de la tasa de recurrencia (en números absolutos de 220 eventos en grupo control a 127 en grupo trastuzumab, hazard ratio 0.54), y un beneficio en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años de 8.4% (85.8% en grupo trastuzumab vs 77.4% en grupo control) con cifras muy parecidas a los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831. Finalmente en el estudio BCIRG-006356 se aleatorizó a los pacientes a uno de los siguientes 3 brazos de tratamiento: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel y placebo, el mismo régimen con trastuzumab o un régimen sin antraciclinas con docetaxel, carboplatino y trastuzumab. El seguimiento fue de más de 5 años y la supervivencia libre de enfermedad fue del 75%, 84% y 81% respectivamente y la supervivencia global fue del 87%, 92%, y 91%, con diferencias significativa entre los grupos con y sin trastuzumab. En resumen, los resultados de estos importantes estudios, que incluyeron a más de

10000 pacientes con cáncer de mama con receptores HER2+, claramente establecían la indicación de asociar trastuzumab a los regímenes de quimioterapia convencionales en este grupo de pacientes, que supone entre un 20 y 25% de los pacientes con cáncer de mama.

El otro punto a considerar en los estudios con trastuzumab es el de la toxicidad cardíaca, que con los antecedentes del estudio en cáncer de mama metastático se vigiló de forma rigurosa en estos ensayos clínicos. Aunque el trastuzumab claramente se asocia a mayor riesgo de toxicidad cardíaca, los datos confirmaron una incidencia menor cuando el trastuzumab se administraba de forma secuencial (y la seguridad razonable del uso del trastuzumab de forma conjunta con taxanos). Los datos de incidencia de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda están resumidos en la tabla 3. En el ensayo NSABP B-31 la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular a los 3 años fue del 0.8% en el grupo placebo y del 4.1% en el grupo trastuzumab, y en el Ensayo NCCTG N9831 también a los 3 años fue del 0.3% en el grupo placebo y del 2.9% en el grupo trastuzumab. En ambos ensayos el 100% de los pacientes recibieron antraciclinas según el protocolo habitual (4 ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida).

En el ensayo HERA la incidencia de insuficiencia cardíaca fue del 0.06% en el grupo placebo y del 1.7% en el grupo trastuzumab, y la incidencia de disfunción ventricular izquierda fue del 2.2% y del 7.1% respectivamente. Se ha especulado mucho posteriormente sobre la menor incidencia de cardiotoxicidad en este ensayo. La explicación que se da (55) es que aunque el 94% de los pacientes del ensayo recibieron regímenes que incluían antraciclinas, los regímenes usaban doxorrubicina en algunos casos y epirrubicina en otros que es claramente menos cardiotóxica. Además el intervalo medio entre el fin de la quimioterapia inicial y el inicio del trastuzumab fue más largo que en otros estudios, con una mediana de 89 días y el criterio de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) post-quimioterapia requerida para poder ser incluido en el ensayo fue del 55% que también era más estricto que en otros estudios.

Finalmente en el ensayo BCIRG-0063, con un seguimiento de más de 5 años, las incidencias de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda fueron respectivamente 0.7% y 11.2% en el grupo doxorrubicina, ciclofosfamida y docetaxel

con placebo, del 2% y 18.6% respectivamente en el grupo doxorrubicina, ciclofosfamida y docetaxel con trastuzumab, y del 0.4% y 9.4% respectivamente en el grupo docetaxel, carboplatino y trastuzumab.

Tabla 3.- INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD EN LOS GRANDES ENSAYOS CLÍNICOS CON TRASTUZUMAB

Ensayo clínico	No	Esquemas QT	ICC	DSVI
⁴⁷ CM METASTÁSICO	469	T AC T+H AC+H	1% 3% 2% 16%	1% 8% 13% 27%
⁵⁴ NSABP B-31	2043	AC+T AC+T+H	0.8% 4.1%	17% 34%
⁵¹ NCCTG N9831	2766	AC+T AC+T+H	0.3% 2.9%	4-5.1% 5.8-10.4
⁵⁰ HERA	5102	QT (94% antras) QT+H (94% antras)	0.06% 1.7%	2.2% 7.1%
⁵² BCIRG-0063	3222	AC+D AC+D+H DCp+H	0.7% 2% 0.4%	11% 18.6% 9.4%

Abreviaturas: AC, adriamicina o doxorrubicina y ciclofosfamida; antras: antraciclinas; BCIRG-0063, Breast Cancer International Research Group; CM, cáncer de mama; DCp, docetaxel y carboplatino; DSVI, disfunción sistólica ventricular izquierda; H, herceptin (trastuzumab); HERA, Herceptin Adjuvant Trial Study; ICC, insuficiencia cardíaca; No, número de pacientes incluidos; NCCTG N9831, North Central Cancer Treatment Group trial N9831; NSABP B-31, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial B-31; QT, quimioterapia; T, taxol.

Tras las antraciclinas, el trastuzumab es el fármaco más estudiado en lo que se refiere a la toxicidad cardíaca. A diferencia de la toxicidad por antraciclinas se manifiesta más

frecuentemente como disfunción sistólica asintomática en vez de insuficiencia cardiaca clínica, no depende de la dosis acumulada. Es frecuentemente reversible tras suspensión del fármaco y el inicio del tratamiento de insuficiencia cardiaca. En un estudio retrospectivo (55) de 49 pacientes remitidos al Hospital MD Anderson por toxicidad cardiaca severa (insuficiencia cardiaca clínica) por trastuzumab, el 79% se recuperaron con tratamiento. En 26 pacientes se reinició el tratamiento con trastuzumab pudiendo completarse en 21 pacientes (21 de 26, 81%) sin recurrencia significativa de toxicidad cardiaca.

Otra diferencia con la toxicidad por antraciclinas es que en las muestras de biopsia cardiaca de pacientes con toxicidad por trastuzumab no se encuentra destrucción de miocitos ni fibrosis, de hecho no se encuentran cambios ultraestructurales significativos. Todo ello ha hecho que se acuñe en concepto de *cardiotoxicidad tipo I* para referirse a la causada por antraciclinas y *cardiotoxicidad tipo II* a la mediada por trastuzumab (47), reversible, sin evidencia de cambios ultraestructurales en el miocardio y que consistiría en una pérdida de contractilidad que se ha comparado con el aturdimiento o la hibernación descritas en la cardiopatía isquémica.

En cuanto a la fisiopatología de la cardiotoxicidad por trastuzumab no está claramente establecida. El receptor HER2 está presente en la membrana de los miocitos y parece tener un papel en el desarrollo embriológico del miocardio y en la trabeculación miocárdica (144). Se sabe que además es la diana de neuroregulinas que tienen un papel fundamental en la supervivencia de miocitos en el miocardio sometido a estrés (145,146). Estudios experimentales en ratones mutantes con defecto en el gen HER2/Neu evidencian una mayor susceptibilidad de estos ratones al daño por antraciclinas (59). Un estudio (60) con gammagrafías de corazón obtenidas con trastuzumb marcado con indio 111 en 3 grupos de pacientes, mostró un aumento de captación (y por tanto de densidad de receptores HER2) en 5 de los 10 pacientes sometidos recientemente a tratamiento con antraciclinas, frente a ninguno de los 10 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y solo 1 de los 15 pacientes con exposición lejana a antraciclinas (unos 11 meses antes). Todos estos datos sugieren que el receptor HER2 y las neuroregulinas tienen un papel en prevenir el daño miocárdico causado por diferentes agresiones que aumentan el estrés oxidativo (entre ellas las antraciclinas) y

que el bloqueo de esta señal por trastuzumab interferiría en este mecanismo protector. Los hallazgos también explicarían la sinergia de la cardiotoxicidad de antraciclinas y trastuzumab, especialmente cuando se usan de forma concurrente (61).

Los datos de seguimiento a largo plazo (hasta 10 años) son tranquilizadores en cuanto a la ausencia de IC de inicio tardía en pacientes con insuficiencia cardiaca basal con tratamiento con trastuzumab (38). En contraste con las antraciclinas, la cardiotoxicidad del trastuzumab se manifiesta típicamente durante el tratamiento.

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad por trastuzumab se han identificado varios en los análisis multivariados (61): por supuesto como ya hemos mencionado el uso de antraciclinas, pero también la dosis acumulada, el tener una fracción de eyección basal o postantraciclinas más baja, la edad mayor de 50 años, el tratamiento antihipertensivo y el aumento de índice de masa corporal.

1.4. DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

A lo largo de estos años se ha ido avanzando en el estudio de técnicas que nos permitan un diagnóstico fiable de CTA; la evidencia del mal pronóstico de la cardiotoxicidad una vez que se manifiesta clínicamente hace prioritario y vital el diagnóstico precoz de la misma. A continuación describimos las herramientas diagnósticas actuales para la detección de cardiotoxicidad por AT:

1.4.1. ELECTROCARDIOGRAMA: El ECG se recomienda en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Es útil para detectar cualquier signo ECG de CT, incluyendo taquicardia en reposo, cambios en la onda ST-T, alteraciones en la conducción, prolongación del intervalo QT o arritmias. Sin embargo, estas anormalidades del ECG no son específicas y pueden estar relacionadas con otros factores (por ejemplo, fármacos antieméticos, psicótropos, alteraciones hidroelectrolíticas, antibióticos...). Es de destacar que estos cambios en el ECG pueden ser transitorios y no siempre están relacionados con el desarrollo de cardiomiopatías crónicas (13).

1.4.2. ECOCARDIOGRAMA: La ecocardiografía es el método de elección para la detección de la DVI antes, durante y después de la terapia del cáncer (63). A menos que esté disponible el uso de ecocardiografía tridimensional (3D), que es el mejor método ecocardiográfico para medir la FEVI cuando la definición endocárdica es clara, se recomienda el método biplano Simpson bidimensional (2D) para la estimación de los volúmenes del VI y la fracción de eyección en estos pacientes. La DVI relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD) se define como una disminución en la FEVI de 10 puntos porcentuales, a un valor inferior al límite inferior de normalidad (62,63,63). Esta disminución debe ser confirmada por imágenes cardíacas repetidas realizadas 2 - 3 semanas después del estudio diagnóstico inicial que muestra la disminución inicial de la FEVI. La disminución de la FEVI puede categorizarse además como sintomática o asintomática, y con respecto a la reversibilidad, como reversible o irreversible (62,63,64). Aunque el intervalo exacto no está establecido, el examen ecocardiográfico debe repetirse durante el seguimiento para detectar la recuperación o para confirmar la irreversibilidad de la DVI. La ecocardiografía también puede detectar otras complicaciones como enfermedades del pericardio, valvulopatías o hipertensión pulmonar, y aporta una valoración cardíaca general corazón (función ventricular izquierda y derecha, función diastólica, función auricular, enfermedad valvular y pericárdica) (65). Según las guías actuales, es la técnica de elección para la evaluación seriada de la función cardíaca en pacientes con cáncer y tratamiento quimioterápico potencialmente cardiotóxico (13,62,63). La FEVI bidimensional (2D) ha mostrado baja sensibilidad para detectar cambios menores en la función cardíaca, ya que su variabilidad está próxima al intervalo diagnóstico de disfunción asistólica ventricular izquierda debida a cardiotoxicidad (8–11%) (67). El uso de contrastes y la revisión sistemática de estudios previos (68) mejoran la precisión diagnóstica. La FEVI tridimensional tiene menos variabilidad (5,8%)(46) y es la técnica ecocardiográfica recomendada para monitorizar el tratamiento (13,62,63,65).

Otras técnicas ecocardiográficas útiles incluyen el ecocardiograma con contraste, indicada en pacientes con ecocardiogramas subóptimos para mejorar la delineación de los bordes endocárdicos del VI.

La ecocardiografía de estrés puede ser útil en la evaluación de isquemia de pacientes con probabilidad pretest intermedia o alta para enfermedad coronaria, pero no tenemos datos con respecto a su valor pronóstico en pacientes con cáncer para la predicción de DVI.

El estudio de la deformación miocárdica es una herramienta prometedora y su uso debe considerarse siempre que sea posible. Nos referiremos de forma específica a esto más adelante.

En cuanto al valor del Doppler y el estudio de la función diastólica, existen datos controvertidos, que comentaremos más adelante. Se ha observado disfunción diastólica en pacientes tratados con AT, si bien hasta la fecha no hay evidencia para detener el tratamiento oncológico en base a estos hallazgos.

1.4.3. VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA: Actualmente la ventriculografía isotópica no se debe considerar de elección para monitorizar tratamientos onco-hematológicos, por el riesgo que conlleva la radiación ionizante (13) y la menor información que proporciona.

1.4.4. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA (RMC): Por falta de disponibilidad, el uso de la resonancia magnética cardiaca, patrón de referencia para la cuantificación de la FEVI, está limitado a pacientes con dudas en la valoración ecocardiográfica (13,62,69). La RMC es una herramienta útil para la evaluación de la estructura y función cardíaca. Es útil para determinar la causa de la DVI y para aclarar la función del ventrículo derecho e izquierdo en casos difíciles (es decir, resultados limítrofes o contradictorios) de otras modalidades de imágenes (69). También sirve para evaluar el pericardio,

especialmente en pacientes con irradiación de tórax. La obtención de imágenes de realce tardío con gadolinio puede ser útil para detectar cicatrices o fibrosis, y puede tener implicaciones pronósticas en el contexto del deterioro de la función del VI. Además, la RMC es una excelente prueba para la evaluación integral de masas cardíacas e infiltrativas, dadas sus capacidades únicas de caracterización de tejidos (por ejemplo, inflamación y edema). Si bien, la fibrosis difusa por afectación de AT no se valora de forma adecuada con las técnicas convencionales de realce tardío con gadolinio (70).

1.4.5. BIOMARCADORES: Son herramientas de detección precoz de daño miocárdico (17, 71, 72). Se recomienda la determinación de troponinas en situación basal y antes de cada ciclo (73). Se detecta elevación precoz (< 72 h) de troponina I (TnI) (> 0,08 ng/dl) en un tercio de los pacientes tratados con antraciclinas (69). La elevación persistente de la TnI durante el tratamiento del cáncer identifica a pacientes con peor pronóstico cardiovascular, que podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidos de la enzima convertidor de angiotensina (IECA) para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular sin necesidad de suspender o modificar el tratamiento antitumoral (74). La evidencia de la utilidad de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) para el diagnóstico de CTA es claramente menos rotunda. Más adelante desarrollaremos este punto.

1.5. EL STRAIN EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDITOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

La literatura existente sugiere que se necesitan estrategias de vigilancia que permitan el diagnóstico precoz en etapas en las que la disfunción cardíaca puede ser reversible con el tratamiento apropiado (13,62,63). La fracción de eyección ventricular izquierda no es suficiente para detectar una lesión miocárdica precoz (64). En la historia natural de la disfunción ventricular por cardiotoxicidad, el inicio del tratamiento de la IC basado solo

en la evaluación de la FEVI-2D no siempre asegura la recuperación funcional (64). Las nuevas tecnologías para la evaluación de la deformación miocárdica identifican el daño miocárdico en una fase más precoz (69,75).

Actualmente hay dos métodos disponibles para la evaluación de la deformación miocárdica: el Doppler tisular (DTI) y el speckle-tracking (ST), que no se basa en el Doppler, sino en el seguimiento de puntos brillantes mediante el análisis de la escala de grises (Figura 1).

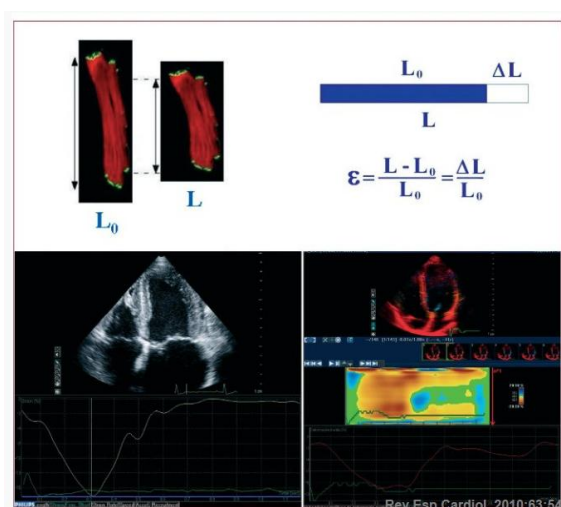


Figura 1. El *strain* representa el acortamiento porcentual de la fibra miocárdica en sístole. Abajo y a la izquierda: *strain* obtenido por *speckle-tracking*. Abajo y a la derecha: obtenido por DTI. ΔL : cambio de longitud; L: longitud final; L_0 : longitud inicial; S: *strain*.

La aparición del strain y del ST permite el estudio de la mecánica miocárdica casi a nivel de las fibras miocárdicas, lo cual nos ofrece la posibilidad de detectar mejor los mecanismos envueltos, el pronóstico y potencialmente influenciar el tratamiento de la cardiotoxicidad por antraciclina.

La introducción del Doppler Tisular (76) ha permitido obtener información sobre la velocidad y desplazamiento del miocardio a lo largo del ciclo cardíaco, y se ha convertido en una importante ayuda en el estudio de la función diastólica y en la valoración de la sincronía. El DT estudia velocidades del miocardio que se acercan o alejan del transductor fundamentalmente longitudinales, lo que nos permite estimar el Strain o deformación segmentaria, en porcentaje, y el Strain Rate o velocidad de la deformación

(en cm/s). Sin embargo, por su origen Doppler las medidas están limitadas a efectuarse sólo en la dirección del ultrasonido, y no nos da información radial, circunferencial ni de la rotación ventricular.

En general el strain se mide en el máximo valor obtenido (negativo si el segmento se acorta y positivo si se elonga) lo que habitualmente ocurre en coincidencia con el cierre aórtico. Para el estudio segmentario del ventrículo izquierdo las paredes se dividen automáticamente en segmentos basales, medios y apicales y el equipo da el valor de strain para cada uno de esos segmentos. Es posible desplegar los valores en un mapa polar que da una visión global del strain segmentario y su distribución en el ventrículo. El principal problema de la técnica es la dependencia en la calidad de la imagen. Es necesario verificar la calidad de la información que da el instrumento y efectuar los ajustes manuales necesarios si no se está conforme.

La mecánica longitudinal del ventrículo izquierdo depende predominantemente del subendocardio, que es el más vulnerable y sensible a la presencia de enfermedad miocárdica. La disminución de la distensibilidad ventricular produce alteración de la relajación longitudinal y progresivo retardo de la detorsión que altera la función diastólica y eleva las presiones de llenado en una fase en que la fracción de eyección se mantiene aún normal. Por otro lado, el compromiso transmural agudo o progresivo lleva a una disfunción subepicárdica y de la capa media con deterioro de la mecánica circunferencial, de la torsión, y de la fracción de eyección.

Por lo tanto, la detección de alteración de la mecánica longitudinal exclusiva puede ser suficiente para identificar precozmente la presencia de enfermedad miocárdica. Las características del Strain permiten detectar el compromiso subclínico de la función ventricular en diversas patologías antes que se haga evidente cualquier otro signo de compromiso ecocardiográfico.

En la Insuficiencia Cardíaca diastólica se observa disminución del strain longitudinal global (SLG), con variaciones en el strain radial y circunferencial, y con la progresión del proceso a disfunción sistólica se produce reducción tanto de la torsión máxima de ventrículo izquierdo como de la detorsión que se correlacionan con el grado de disfunción sistólica y diastólica. Esto apoya a la hipótesis que señala que la insuficiencia cardíaca es un mismo proceso que se desarrolla en el tiempo (77). Por otro lado, un SLG

deprimido en pacientes con DVI permitiría una mejor estratificación de riesgo que la fracción de eyección (78).

En la cardiotoxicidad por quimioterápicos como antraciclinas, el strain longitudinal global mejora la estratificación del riesgo de disfunción ventricular izquierda por cardiotoxicidad frente a la FEVI-2D (79). Diversos estudios aportan datos que sugieren que, durante el tratamiento antitumoral, el SLG detecta daño miocárdico precozmente y con menos variabilidad que la FEVI (80-84). (Figura 2)

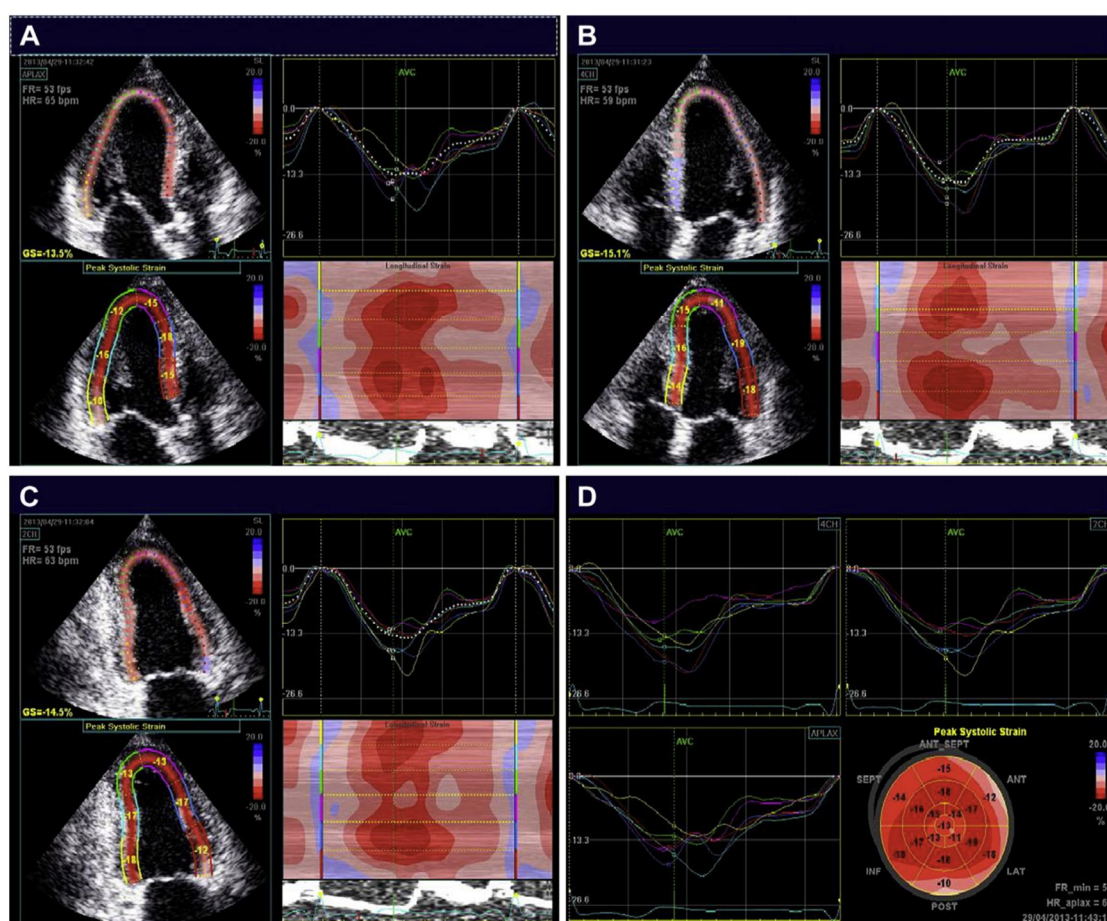


Figura 2 (62). Imágenes ecocardiográficas de Speckle-tracking que ilustran el SLG obtenidas desde la vista apical 3 cámaras (A), vista apical 4 cámaras (B) y apical 2 cámaras (C) y curvas de strain y ojo de buey en una paciente con mama cáncer que desarrolló cardiotoxicidad con DSVI después de recibir doxorubicina seguido de trastuzumab. Cada segmento tiene un valor de strain numérico y codificado por color. La disfunción cardíaca parece ser regional, con algunos segmentos más involucrados que otros.

En un estudio retrospectivo de 120 pacientes con cáncer y tratamiento QT, con FEVI basal, que recibieron quimioterapia, se realizó determinación del SLG y se observó que se asociaba significativamente con todas las causas de mortalidad, y la adición del GLS a determinadas variables clínicas aumentaba la información pronóstica (85). Sawaya y cols realizaron un estudio de 43 pacientes con cáncer de mama que recibieron antraciclinas y terapia con trastuzumab, que se sometieron a ecocardiografía y toma de muestras de sangre basal y a los 3 y 6 meses durante el curso de la quimioterapia, evaluando la FEVI, el strain, la función diastólica, NTproBNP y troponina I; la disminución del SLG desde el inicio hasta los 3 primeros meses junto con elevación de troponina I de alta sensibilidad fueron predictores independientes del desarrollo de cardiotoxicidad a los 6 meses. La fracción de eyección del VI, los parámetros de la función diastólica y el péptido natriurético tipo B pro N-terminal no predijeron la cardiotoxicidad (86). En un estudio posterior del mismo grupo, 81 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, taxanos y trastuzumab se evaluaron cada 3 meses durante su terapia de cáncer (total de 15 meses) utilizando ecocardiogramas y muestras de sangre. Se calcularon la FEVI, el strain longitudinal, radial y circunferencial, la troponina I ultrasensible, el péptido natriurético pro-B N-terminal y el miembro de la familia de la interleucina (ST2). La FEVI disminuyó ($64 \pm 5\%$ a $59 \pm 6\%$; $P < 0,0001$) durante 15 meses; 26 pacientes (32%) desarrollaron cardiotoxicidad, de estos pacientes, 5 (6%) tenían síntomas de insuficiencia cardíaca. EL SLG y la troponina I ultrasensible medida al finalizar el tratamiento con antraciclinas predijeron el posterior desarrollo de cardiotoxicidad; no se observaron asociaciones significativas para la FEVI, el NTproBNP y el ST2. El SLG fue $<19\%$ en todos los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca posteriormente (87). Por tanto, de estos 2 estudios se puede concluir que el SLG y la troponina I ultrasensible en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas son útiles para predecir la cardiotoxicidad posterior y pueden ayudar a guiar el tratamiento para evitar efectos secundarios cardíacos. Negishi y cols (88) estudiaron prospectivamente a 81 mujeres que recibieron trastuzumab con o sin antraciclinas. Se evaluaron los índices de deformación miocárdica al inicio y a los 6 y 12 meses. En los 24 pacientes (30%) que luego desarrollaron cardiotoxicidad, el índice de deformación

miocárdica disminuyó a los 6 meses (GLS, $P < 0,001$, frente al valor inicial). El predictor más fuerte de cardiotoxicidad fue Δ GLS; una reducción porcentual del 11% con respecto al valor basal (intervalo de confianza del 95%, 8,3% -14,6%) fue el punto de corte óptimo, con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 94%. Concluyen que con respecto al SLG basal, el intervalo de confianza del 95% sugiere que reducciones del SLG del $<8\%$ con respecto al basal no tienen relevancia clínica y reducciones del SLG del 15 % con respecto al basal identifican con mucha probabilidad daño estructural cardíaco que pudiera preceder a la DVI. Por tanto, el GLS es un predictor temprano independiente de posteriores reducciones de la FE, que se añade a los predictores habituales en pacientes con riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (89) (Figura 2).

Cuatro estudios evaluaron los parámetros de deformación en supervivientes de cáncer a largo plazo (rango, 2-30 años después del tratamiento) (90,91,92,93). En dos de los estudios con un seguimiento más prolongado y / o dosis más altas de antraciclinas, la FEVI disminuyó ligeramente (92,93). En contraste, los cuatro estudios detectaron disminuciones en el strain longitudinal y radial (y circunferencial cuando se estudiaban) en comparación con los controles de la misma edad, subrayando la sensibilidad de estos parámetros en la detección de la disfunción subclínica del VI.

Los valores normales para SLG dependen de la posición de medición en el miocardio, el proveedor y la versión del software de análisis, lo que resulta en una heterogeneidad considerable en la literatura publicada. El estudio de Kocabay y cols (94) informó de una media de SLG normal de -20.7 ± 2 para hombres y -22.1 ± 1.8 para mujeres. Estos valores son casi idénticos a los reportados por el estudio del speckle tracking del VI del ultrasonido japonés (JUSTICIA) (95) para el mismo proveedor. También existe la preocupación de que los valores de strain pueden disminuir con la edad (96). Como resultado, no es posible recomendar valores universales normales o límites inferiores de normalidad. Un estudio en 62 voluntarios de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular y la Sociedad Americana de Ecocardiografía con el objetivo de estandarizar imágenes de deformación para probar la variabilidad de las mediciones de deformación longitudinal global (SLG) speckle-tracking entre diferentes proveedores y comparar la variabilidad de medición GLS con parámetros ecocardiográficos convencionales, en 62 voluntarios, concluyó que la reproducibilidad de las mediciones

de SLG fue buena y en muchos casos superior a las mediciones ecocardiográficas convencionales (97). La pequeña pero estadísticamente significativa variación entre los proveedores debe considerarse al realizar estudios en serie y refleja un punto de referencia para los esfuerzos de estandarización en curso. Por tanto, tanto las guías americanas como las europeas recomiendan evaluar los cambios relativos en el SLG, en lugar de valores absolutos, y siempre con el mismo equipo y software de cuantificación.

En resumen, descensos del SLG > 15% con respecto al basal identifican daño estructural cardíaco (13,62, 98,99), que pudiera preceder a la DVI. Si bien los datos disponibles al respecto son controvertidos y en ocasiones discordantes, por lo que actualmente no hay evidencia suficiente para iniciar tratamiento cardioprotector específico en caso de detectar signos tempranos de disfunción miocárdica subclínica durante la vigilancia del SLG basada en ecocardiografía (13,62,75,83). En base a la evidencia disponible actualmente, el tratamiento del cáncer no debería interrumpirse ni reducirse en base a una reducción del SLG.

1.6. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Se ha demostrado que en diversas situaciones la alteración de parámetros de la función diastólica precede a los cambios en la función sistólica, como es el caso de la cardiopatía isquémica o de la cardiopatía hipertensiva (100,101). Hemos descrito que las antraciclinas producen un daño en el miocardio cuyo resultado final es la necrosis y la fibrosis miocárdica, de forma parecida a lo que ocurre en otras patologías como la cardiopatía isquémica, las miocarditis o la cardiopatía hipertensiva en las cuales la evaluación de la función diastólica ha resultado especialmente útil para guiar el tratamiento y como predictor pronóstico (100). Siguiendo ese razonamiento se ha planteado utilizar los parámetros de función diastólica para el diagnóstico precoz de la miocardiopatía por antraciclinas.

Inicialmente se utilizaron parámetros de función diastólica mediante Doppler pulsado del flujo de llenado mitral (102) que son la onda de llenado precoz ventricular (onda E),

la onda de llenado tardía ventricular correspondiente a contracción auricular (onda A), el tiempo de deceleración de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrica (figura 3).

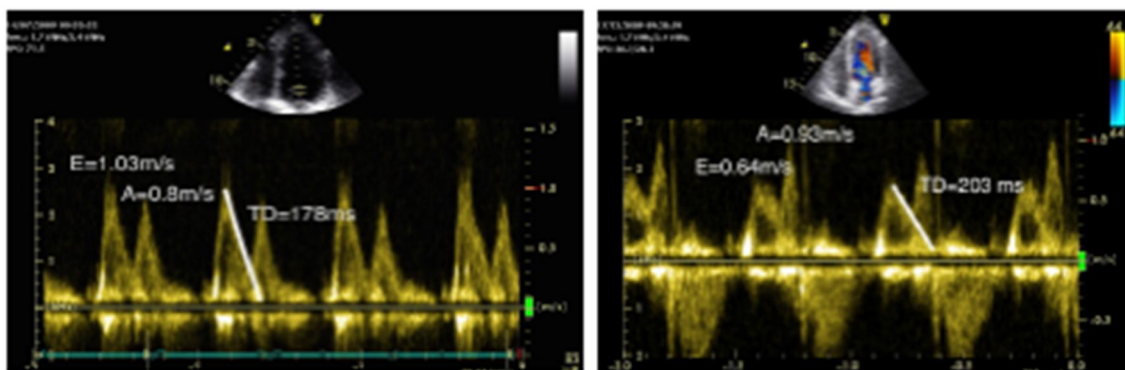


Figura 3. Registro de flujo de llenado transmitral del paciente número 66 en la visita basal (izquierda) y en la visita 2 (derecha). Se aprecia una inversión de la relación E/A y un incremento del tiempo de deceleración de la onda E compatible con patrón de alteración de la relajación. Abreviaturas: A: onda de llenado tardío ventricular; E: onda de llenado precoz ventricular; TD: tiempo de deceleración de la onda de llenado precoz ventricular.

Con Doppler pulsado, en plano apical 4 cámaras, y el volumen de muestra en las cúspides de las valvas de la válvula mitral se registra una onda inicial de llenado precoz ventricular que es la onda E, una segunda onda que corresponde con la contracción auricular que es la onda A y la tercera medida que obtenemos a partir de la pendiente de pérdida de velocidad de la onda E es el tiempo de deceleración de la onda E (TD). Además con el Doppler continuo y el cursor entre el flujo de llenado mitral y el flujo de salida del ventrículo izquierdo se calcula el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV). La disminución de la relación entre las ondas E y A (relación E/A) por debajo de 1, el aumento del TD por encima de 220 ms y del TRIV por encima de 100 ms se han relacionado con las fases iniciales de disfunción diastólica (alteración de la relajación), sin embargo son parámetros que se ven afectados por las condiciones hemodinámicas, y deben complementarse con otros parámetros para una correcta valoración de la función diastólica.

Marchandise y cols (102) detectaron en pacientes tratados con antraciclinas cambios significativos en 2 parámetros clásicos de función diastólica antes de que pudieran detectarse cambios en la función sistólica: una reducción del 18% en la velocidad de la onda protodiastólica de llenado mitral (onda E) y una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) del 32%. Stodard y cols (103) demostraron que la prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) tenía una buena sensibilidad y especificidad para predecir el desarrollo de disfunción sistólica secundaria a doxorrubicina. En un estudio posterior en pacientes tratados con dosis relativamente altas por linfoma se detectaron reducciones significativas en la FEVI y cambios en la velocidad diastólica precoz transmitral (E) y en el llenado ventricular izquierdo en el primer tercio de la diástole (104), pero los cambios sistólicos y diastólicos aparecían también simultáneamente, y por tanto no eran útiles para predecir la disfunción sistólica.

Para intentar superar estas limitaciones se ha utilizado el flujo en venas pulmonares y se han desarrollado nuevos parámetros ecocardiográficos como el Doppler tisular pulsado (DTp), que mide velocidades de los tejidos, y el modo M-color del flujo de llenado mitral que permiten una valoración más completa y precisa de la función diastólica con mayor independencia de las condiciones hemodinámicas y que complementan el estudio estándar usando el flujo de llenado mitral (105-108).

En el registro obtenido con Doppler tisular pulsado en el plano 4-cámaras apical y si se analizan las velocidades en el anillo mitral, hay una onda positiva durante la sístole (onda S'), una onda negativa en la diástole precoz (onda E') y otra negativa en la diástole tardía coincidiendo con la contracción auricular (onda A') (figura 4).

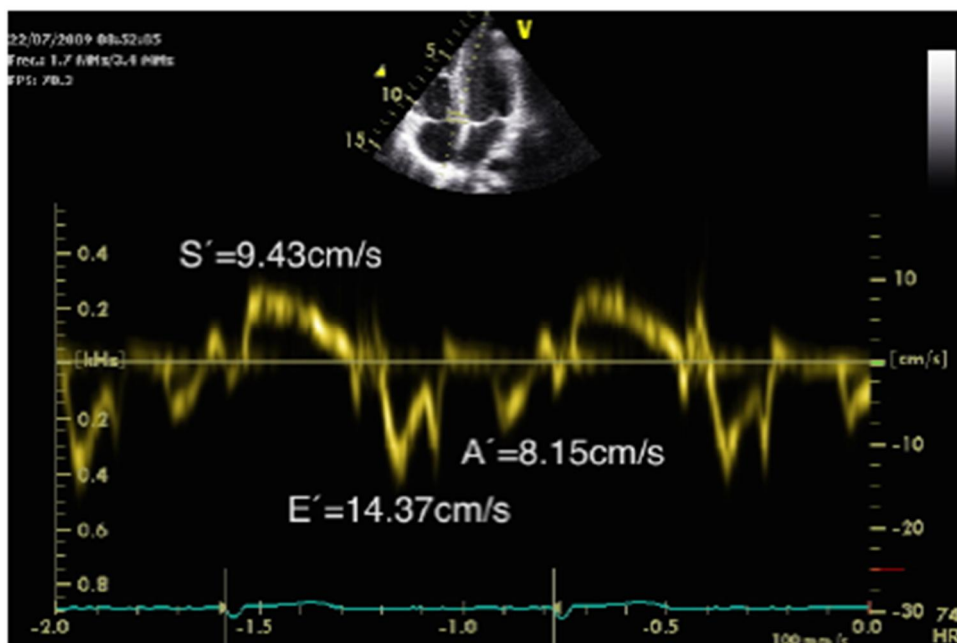


Figura 4. Registro de Doppler tisular pulsado a nivel del anillo mitral septal en la visita basal del paciente número 68. Abreviaturas: A': velocidad diastólica tardía del anillo mitral; E': velocidad diastólica precoz del anillo mitral; S': velocidad sistólica del anillo mitral septal.

La onda E' se correlaciona muy bien con los parámetros invasivos de función diastólica (105) y el cociente entre la velocidad de llenado precoz ventricular y la velocidad diastólica precoz en anillo mitral (cociente E/E') se ha correlacionado con la presión en aurícula izquierda (109). La onda S' también se encuentra reducida en los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (110).

Con modo M color sobre el flujo de llenado mitral en el tracto de entrada ventricular izquierdo podemos seguir la propagación del llenado rápido ventricular y valorar a la velocidad a la que se produce, parámetro que corresponde a la velocidad de propagación (VP) (figura 5). La VP con el modo M-color es un parámetro validado para el estudio de la función diastólica (111) considerando patológicos valores por debajo de 45cm/s.

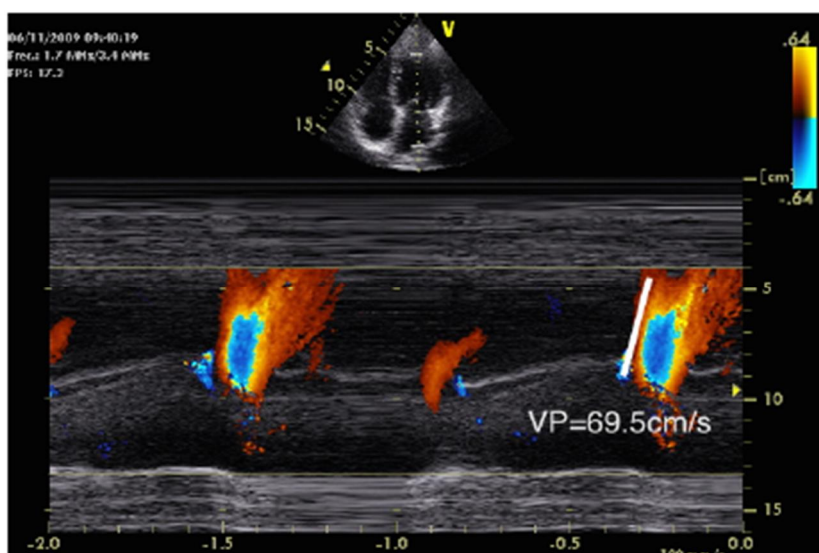


Figura 5. Registro de modo M color con medida de la velocidad de propagación en la visita basal del paciente número 85. Abreviaturas: VP: velocidad de propagación.

Tanto la E' , la S' , la relación E/E' , la VP o la relación E/VP son índices que pudieran afectarse precozmente en la miocardiopatía por antraciclina.

Son varios los estudios en los que se ha evaluado la utilidad de estos nuevos parámetros en el diagnóstico de CT por AT. Tassan-Mangina y cols (112) en 20 pacientes adultos sometidos a dosis medias de AT investigaron la utilidad del Doppler tisular pulsado, detectando cambios significativos en la onda E' en anillo mitral y en el TRIV medido mediante Doppler tisular. En el examen tardío se detectaron también cambios en la onda S' . No se pudo evaluar la utilidad en el diagnóstico precoz de CT por AT, pero se apreciaron cambios más llamativos en la mayoría de los parámetros Doppler en comparación con los parámetros habituales de función sistólica. Lotrionte y cols (113) estudiaron 56 pacientes con cáncer de mama tratados con AT, basal y a los 6 meses; se objetivó una reducción significativa en la onda S' en el 48.2% de los pacientes que se asociaba a cambios en el remodelado ventricular y a mayor reducción de la FEVI, aunque solo 3 pacientes presentaron FEVI menor del 50%. Nagy y cols (114) realizaron un estudio prospectivo en 40 mujeres sometidas a quimioterapia, con seguimiento hasta 2 años; al año, el 97% de las pacientes presentaban criterios de disfunción diastólica pero en el 25% de ellas sólo se detectó utilizando el DTp. A los 2 años todos los pacientes cumplían criterios de disfunción diastólica pero en el 32% esta disfunción sólo era

evidente usando DTp, por lo que sugieren usar DTp como método más potente para diagnóstico de miocardiopatía subclínica.

Una prolongación en el tiempo de relajación isovolumétrica precedió y predijo una caída en la FEVI de > 10%, ocurriendo hasta 3 meses después, en un pequeño estudio prospectivo (13,62,115). Estudios más amplios, sin embargo, no han reproducido su valor predictivo, aunque confirman los cambios tempranos de los parámetros diastólicos del VI después del tratamiento (116). El índice de funcionamiento miocárdico global (Índice de Tei) evalúa de forma conjunta la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo con ecocardiografía Doppler; en 2 estudios se observaron aumentos significativos en el índice de funcionamiento miocárdico global de forma temprana tras la administración de antraciclinas, lo cual predecía descensos posteriores en la FEVI (117,118). Si bien, el valor pronóstico del índice de funcionamiento miocárdico no ha podido demostrarse en estudios posteriores (119). Dos estudios reportaron alteraciones en la función diastólica VI tardíamente tras el uso de antraciclinas; estas anomalías se asociaron con alteraciones del movimiento de la pared a pesar de una FEVI preservada (120). Otro estudio informó que una relación E/A del flujo transmitral reducida se asoció con una reducción en el SLG en pacientes con FEVI normal de forma tardía tras el tratamiento (121). No está claro, sin embargo, si estos hallazgos tienen algún significado clínico.

Por tanto, aunque se ha sugerido que las alteraciones en la función diastólica (evaluadas por índices Doppler del flujo transmitral y por Doppler pulsado TDI) preceden a las alteraciones en la función sistólica, actualmente no existe evidencia que soporte el papel de estos índices como predictores de cardiotoxicidad tardía por quimioterápicos. Además, existe escasa información de estudios longitudinales sobre la frecuencia y cronología de las alteraciones de la función diastólica así como de su valor pronóstico en una cohorte homogénea y amplia de pacientes. Como resultado, hasta la fecha, la detección de disfunción diastólica derivada de índices Doppler presenta resultados discordantes en cuanto a su valor predictivo de cardiotoxicidad tardía por antraciclinas.

1.7. BIOMARCADORES Y DETECCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

El uso de biomarcadores se ha validado en diferentes escenarios clínicos dentro de la patología cardiovascular como son el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca; además, en múltiples investigaciones se ha evaluado su utilidad para el diagnóstico o predicción de la cardiotoxicidad por quimioterápicos, así como para intentar encontrar un subgrupo de pacientes de bajo riesgo que se beneficiaría de un seguimiento con biomarcadores o detectar un subgrupo de alto riesgo que requeriría seguimiento más estrecho (122). Entre los principales encontramos el NT-proBNP y las troponinas cardíacas en sus variantes I (TnI) y T (TnT), ya sean convencionales o de alta sensibilidad. Entre las ventajas de estos biomarcadores destacan su relativo bajo coste y la posibilidad de obtener resultados objetivos que, a diferencia de otras técnicas, no son operador dependiente, hecho que los hace reproducibles, aumentando su sensibilidad y eficiencia (123). Se han evaluado varios biomarcadores para el diagnóstico precoz de miocardiopatía por agentes anticancerosos, tanto en modelos experimentales con animales como en estudios clínicos, incluyendo las troponinas T e I, los péptidos natriuréticos y algunos marcadores de reciente aparición como la proteína transportadora de ácidos grasos (heart-type fatty acid binding protein, o H-FABP) y la isoenzima tipo BB de la glucógeno fosforilasa (glycogen phosphorylase isoenzyme BB, GPBB).

Las troponinas cardíacas son proteínas presentes en los cardiomiocitos que han demostrado su capacidad de diagnóstico en los casos de daño miocárdico; y su valor pronóstico en algunas patologías dependiendo de la magnitud de su elevación (123,124).

Aunque múltiples estudios han descrito elevaciones de los péptidos natriuréticos en pacientes que reciben tratamiento con doxorubicina, trastuzumab y otras drogas quimioterápicos, son escasos los que han encontrado relación con eventos clínicos (123,125,126). En la actualidad existe gran discrepancia entre las diferentes investigaciones con respecto a la utilidad de la elevación de péptidos natriuréticos en la predicción de disfunción ventricular tras QT, requiriendo por lo tanto mayor estudio en este campo para dar recomendaciones específicas.

Además existen múltiples causas extracardiacas que presentan liberación de troponinas al torrente sanguíneo como las distrofias musculares, procesos inflamatorios sistémicos o autoinmunes y la insuficiencia renal (127). Respecto a este último punto, varios autores enfatizan en la relación existente entre la elevación de estos marcadores y el daño del miocardio producido por la propia afectación de la enfermedad a nivel sistémico, y no por la disminución del filtrado glomerular. Por tanto se recomienda poner en contexto los valores de troponinas con la clínica presentada durante el episodio. Aunque con la llegada de las troponinas de alta sensibilidad se ha disparado el número de mediciones con resultados positivos significativos, un gran número de pacientes con enfermedades sistémicas extra cardiacas presentan valores elevados de forma crónica. Aquellos con valores elevados y/o con curvas en marcado ascenso, suelen presentar peor evolución y pronóstico que los que mantienen valores negativos o discretas elevaciones estables.

Un reciente estudio de Pavo et al. (128) evaluaba a pacientes con cáncer y niveles elevados de NT-proBNP y Troponina T ultrasensible (hsTnT), los cuales no presentaban enfermedad cardiaca clínica manifiesta. El objetivo del estudio era evaluar la asociación de hormonas cardiovasculares y hsTnT con la mortalidad en pacientes con cáncer. Se incluyeron de forma prospectiva 555 pacientes consecutivos con el diagnóstico primario de cáncer y sin haber recibido terapia anticancerosa potencialmentecardiotóxica. Se midieron los valores de NT-proBNP, péptido natriuréticoproauricular medio-regional (MR-proANP), pro-adrenomedulina medio-regional (MRproADM), Pro-endotelina-1 C-terminal (CT-proET-1), copeptina, hsTnT, marcadores proinflamatoriosinterleuquina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR) y suero de citocinasamiloid A (SAA), haptoglobina y fibronectina. La mediana de seguimiento fue de 25 meses. Todas las hormonas cardiovasculares y los niveles de hsTnT se elevaron durante el seguimiento en relación a la progresión del tumor. Todos los marcadores fueron predictores significativos de mortalidad, independientemente de la edad, sexo, entidad y estadio tumoral, y de la presencia de insuficiencia cardíaca o comorbilidades. Por tanto, se pudo concluir, que los niveles circulantes de péptidos cardiovasculares como NT-proBNP, MR-proANP, MR-proADM, CT-pro-ET-1 y hsTnT se elevaron durante el tiempo de seguimiento del estudio en una población no seleccionada de pacientes con cáncer antes de la inducción de

cualquier terapia cardiotóxica contra el cáncer. Dichos marcadores, estuvieron fuertemente relacionados con la mortalidad por todas las causas, sugiriendo la presencia de daño miocárdico subclínico tanto funcional como histológico directamente relacionado con la progresión de la enfermedad tumoral (independiente de los tratamientos potencialmente cardiotóxicos).

En cuanto a la potencial utilidad de las troponinas en el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas se ha evaluado en múltiples estudios. La primera evidencia reportada fue por Seino y cols (94) en un estudio experimental con ratas hipertensas tratadas con antraciclinas, las cuales presentaron elevaciones significativas de Troponina T. Otro trabajo experimental posterior de Koh y cols (129) en ratas tratadas con antraciclinas, mostró que tanto la TnT como el NT-proBNP se elevaban tras el tratamiento y se correlacionaba con la disminución del acortamiento fraccionar del VI. Lipshultz y cols (130) en un estudio pequeño de 15 pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con antraciclinas demostraron que la elevación de troponina y la magnitud de su elevación predecían el desarrollo de dilatación y disfunción ventricular. Cardinale y cols en un estudio de 703 pacientes sometidos a quimioterapia a dosis altas, la mayoría con antraciclinas, y un seguimiento mayor de 3 años (131), midieron los niveles de TnI inmediatamente tras el inicio del tratamiento quimioterápico y al mes del último ciclo, describiendo 3 patrones de elevación de TnI: TnI -/- cuando ambas muestras eran negativas, TnI +/-, cuando la inicial era positiva, y TnI +/+ cuando ambas eran positivas. Los 495 pacientes del grupo TnI -/- (el 70% del total) no mostraron deterioro de la función ventricular y presentaron una tasa de eventos cardíacos muy baja (insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón, muerte cardíaca, disfunción ventricular, arritmias cardíacas), del 1%. En cambio los pacientes con patrón TnI +/- y TnI +/+ tenían mal pronóstico con tasas de eventos del 37% y 84% respectivamente y deterioros significativos de la FEVI. En el estudio de Kilickap y cols (132) objetivaron elevación de TnT en el 34% de los pacientes tratados con antraciclinas a dosis estándar, lo cual predecía el desarrollo de disfunción diastólica. En un estudio posterior de Cardinale y cols (133) de 251 pacientes tratados con Trastuzumab se objetivó que en los pacientes en los cuales se elevaba la TnI presentaban con mayor frecuencia cardiopatía secundaria

a Trastuzumab (en el 62% de los pacientes con elevación de TnI frente a sólo un 5% en los pacientes sin elevación de TnI), y además presentaban peor pronóstico, con mayor riesgo de DSVI permanente (RR de 2.88).

En un estudio aleatorizado de 114 pacientes tratados con quimioterapia a dosis altas y considerados de alto riesgo (es decir, elevación de TnT) con FEVI normal, Cardinale y cols (134) observaron que el tratamiento precoz con enalapril disminuía el riesgo de insuficiencia cardiaca.

Otro biomarcador con especial interés es el NTproBNP. Se secreta en el miocardio en forma de pro hormona en respuesta a una sobrecarga de volumen o presión por estiramiento de los miocitos. Se utiliza por ello en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y como marcador pronóstico en insuficiencia cardiaca y en cardiopatía isquémica (135-139). También se han objetivado elevaciones de NTproBNP en pacientes con cardiopatía hipertensiva (140), en relación con fases preclínicas de daño miocárdico.

Partiendo de estos datos se ha intentado extrapolar su uso al diagnóstico de miocardiopatía por antraciclinas. Se han realizado varios estudios al respecto, si bien, la utilidad de este biomarcador como predictor de disfunción ventricular en este contexto está menos definida (141). También se ha evaluado el valor predictivo de los valores de NTproBNP previo al inicio de quimioterapia. Pacientes con niveles elevados de NTproBNP pre quimioterapia tenían un mayor riesgo de toxicidad cardíaca con progresión de la insuficiencia cardíaca y muerte por todas las causas (142). Por tanto, parece posible identificar individuos más vulnerables, al desenmascarar la enfermedad subclínica preexistente, y en dichos pacientes el inicio precoz de la terapia dirigida a insuficiencia cardiaca podría mejorar el pronóstico.

De similar forma que la troponina, la medición del NTproBNP en los primeros días tras quimioterapia y a los 3 meses puede predecir la aparición de cardiotoxicidad tardía crónica, según algunos estudios. En una cohorte de 52 pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia, se observaron niveles persistentemente elevados de NTproBNP en el 33% de los pacientes a las 72 horas de tratamiento, lo cual se asoció fuertemente con el desarrollo de disfunción sistólica y disfunción diastólica; por el contrario, aquellos con elevaciones transitorias (36% de pacientes) o sin elevaciones (31% de los pacientes) no

mostraron cambios significativos en la FEVI durante los 12 meses de seguimiento (143). La falta de asociación entre aumentos transitorios en NTproBNP y desarrollo de disfunción cardíaca también se ha informado por otros investigadores (144). Los niveles de NTproBNP durante los primeros 90 días después del tratamiento con antraciclinas han demostrado que predicen el desarrollo de remodelado ventricular izquierdo a los 4 años de seguimiento (145).

Sin embargo, en dos cohortes de pacientes en los que los niveles de TnT fueron predictivos de toxicidad cardíaca, los péptidos natriuréticos no fueron (146,147). También, en pacientes tratados con antraciclinas seguido de trastuzumab, los niveles de NTproBNP medidos en el momento de la finalización del tratamiento con antraciclinas y a los tres meses no fueron predictivos de toxicidad cardíaca a diferencia de lo que ocurrió con los niveles de troponinas (80,83). Esos resultados se pueden explicar, al menos en parte, por la dificultad de interpretar los niveles de NTproBNP usando diferentes laboratorios métodos y valores de corte (148). Se han realizado estudios con diversos diseños, algunos estudios transversales con determinaciones puntuales de función ventricular y niveles del biomarcador y otros prospectivos con seguimientos largos. La mayoría de los autores encuentran asociación entre la elevación de los niveles de péptidos natriuréticos y el desarrollo de disfunción cardíaca, pero sin resultados claros que confirmen su utilidad en el diagnóstico precoz de miocardiopatía. Un estudio de Nousaien y cols (149), en pacientes con linfoma no Hodgkin y determinación de diversos péptidos natriuréticos, entre ellos el NTproBNP, y función ventricular con ventriculografía isotópica (basal, previas a cada ciclo y al mes de finalizar la quimioterapia), mostró correlación entre la elevación de biomarcadores y el deterioro de la FEVI. Dodos y cols (150) han publicado un estudio prospectivo en 100 pacientes sometidos a dosis medias de antraciclinas y con determinaciones de TnT y NTproBNP basales, postquimioterapia, al mes, 6 meses y 12 meses; el NTproBNP no se elevó de forma significativa tras quimioterapia y por tanto no fue útil para el diagnóstico de miocardiopatía y la TnT se elevó en 7 pacientes pero de ellos sólo uno presentó un deterioro significativo de la fracción de eyección.

Por tanto, parece que los niveles de NTproBNP se elevan en la cardiotoxicidad por antraciclinas, si bien no tenemos datos concluyentes de que esta elevación preceda al

daño clínico o al detectado por métodos convencionales de imagen, y por tanto no tiene actualmente un claro papel en la detección precoz de cardiotoxicidad por antraciclinas.

La proteína transportadora de ácidos grasos, forma cardíaca (H-FABP) es un nuevo marcador propuesto para la detección temprana de isquemia y necrosis miocárdica (151,152,153). Se trata de una proteína intracelular que se une de forma reversible a los ácidos grasos de cadena larga. Se encuentra en corazón, hígado e intestino. La forma cardíaca se expresa también en músculo esquelético, riñón, cerebro, mama y placenta. Se han desarrollado inmuno ensayos cromatográficos, disponibles como pruebas a la cabecera del paciente, para detectar la presencia de esta proteína por encima de cierta concentración. Hay estudios que sugieren una sensibilidad y especificidad mayores a las de los métodos de análisis convencionales de troponina en las primeras 4 horas (153) en síndrome coronario agudo. Alcanza la concentración máxima a las 5-6 horas y se normaliza en 36 horas. McCann y cols sugieren una especial utilidad para el diagnóstico muy precoz de síndrome coronario agudo (en las primeras 3-4 horas), con mayor sensibilidad que las troponinas (154).

Aumenta inespecíficamente con la edad y en la insuficiencia renal. Su comportamiento diagnóstico es similar al de la mioglobina. Ambas existen en músculo esquelético y cardíaco, pero la concentración de FABP es proporcionalmente mayor en corazón, por lo que la medida conjunta y su relación podría ser útil para diferenciar el origen (152).

Se está estudiando su valor pronóstico en insuficiencia cardíaca. En un estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca, se objetivó que la elevación de H-FABP y la disminución de densidad de receptores adrenérgicos, medidos con escintigrafía con metaiodo-bencil-guanidina, y no el BNP, eran predictores independientes de eventos cardíacos (155). Otro estudio en 186 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, demostró que la elevación de H-FABP y BNP al ingreso era predictora de eventos cardíacos en el seguimiento (HR de 5.4 y 2.4 respectivamente), siendo el H-FABP un predictor más potente (156). En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, se ha propuesto como un marcador de daño miocárdico en evolución más sensible que la TnT (157). En pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, en situación clínica

estable y bajo tratamiento también estable, se ha observado que el H-FABP era un predictor independiente de eventos cardíacos en un seguimiento medio de 4 años (158). En una cohorte de 40 pacientes tratados con una dosis acumulada de antraciclinas de 300 mg /m² para el linfoma no Hodgkin, los niveles más altos de H-FABP dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento predecían una disfunción cardíaca posterior definida como una FEVI menor o igual al 50% (159). Un pequeño estudio prospectivo de 20 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con antraciclinas y en los cuales se controlaron los niveles de troponina y H-FABP en el momento del diagnóstico, durante la quimioterapia y cuatro meses después mostró hallazgos relevantes; durante el primer año de seguimiento, los pacientes no desarrollaron signos clínicos de insuficiencia cardíaca, pero el estudio mostró un ligero aumento en los niveles de troponina durante la quimioterapia, con el regreso a la línea de base después del cese del tratamiento, y también una correlación con la dosis total de antraciclinas administrada al paciente. Sin embargo, la H-FABP no pareció ser útil para detectar o monitorizar daño cardíaco subclínico en estos pacientes (160).

Por tanto, existen datos discordantes con respecto al valor de la H-FABP en el diagnóstico precoz y como marcador pronóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas, por lo que se requieren más estudios para confirmar su utilidad.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de este estudio es que el desarrollo de cardiotoxicidad tardía tras el tratamiento con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama es frecuente, puede aparecer después del primer año del tratamiento, y que diversos parámetros clínicos, ecocardiográficos o analíticos pueden predecir el desarrollo de cardiotoxicidad tardía secundaria a antraciclinas.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. El OBJETIVO PRINCIPAL de nuestro estudio es:

- Evaluar la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo (crónica y tardía) en pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas y caracterizar sus formas clínicas.

2.2.2. Los OBJETIVOS SECUNDARIOS son:

- Detectar predictores clínicos del desarrollo de cardiotoxicidad a largo plazo.
- Detectar parámetros ecocardiográficos avanzados (función diastólica, Doppler tisular, deformación miocárdica) predictores del desarrollo de cardiotoxicidad a largo plazo.

Estudiar la utilidad de diversos biomarcadores como predictores de cardiotoxicidad a largo plazo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño de este estudio corresponde a un estudio observacional de cohortes, prospectivo y analítico realizado en el área asignada al Hospital de Fuenlabrada por la Comunidad de Madrid, que cubre la ciudad de Fuenlabrada y los pueblos de Humanes de Madrid y Moraleja de Enmedio, con una población censada de 220000 pacientes. Por las características de la población y su estructura puede calificarse como urbana.

La cohorte la forman las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama tratadas con quimioterapia basada en antraciclinas durante el periodo desde abril de 2008 hasta mayo de 2010.

3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

La cohorte se constituyó por todos los pacientes con diagnóstico de cancer de mama remitidos al Servicio de Oncología entre Marzo de 2008 y Diciembre del 2010 y que fueron tratados con quimioterapia en cuyo protocolo estaba incluido algún fármaco del grupo de las antraciclinas. El estudio fue aprobado por el comité ético local y se elaboró un consentimiento informado para los pacientes (ver anexo 1). Los miembros del Servicio de Oncología remitieron a todos los pacientes para su inclusión por lo que podemos decir que se incluyeron todos los pacientes consecutivos con carcinoma de mama que recibieron quimioterapia con antraciclinas desde abril de 2008 (inclusión del primer paciente) hasta diciembre de 2010 (inclusión del último). Ochenta y cinco de pacientes consecutivos con cáncer de mama que estaban programados para recibir quimioterapia basada en antraciclina en nuestro hospital y no tenían criterios de exclusión se incluyeron en el estudio y lo siguieron durante 4 años.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes con carcinoma de mama subsidiarios de quimioterapia con protocolos que incluyen antraciclinas con edad entre 18 y 80 años y que firmaron el consentimiento informado.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes con:

- Cardiopatía previa (cardiopatía isquémica, valvulopatía moderada o severa, miocardiopatía dilatada, restrictiva o hipertrófica), historia de insuficiencia cardíaca o FEVI<55%.
- Mala ventana ecocardiográfica que impidiera realizar las medidas de ecocardiografía.
- Tratamiento con trastuzumab (anticuerpos monoclonales inhibidores de la señalización del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) por serportadores de este recetor tras el tratamiento con antraciclinas.
- Fibrilación auricular permanente.
- Insuficiencia renal con creatinina > 2 mg/dl o aclaramiento <30 ml/h.
- Tratamiento previo con antraciclinas.
- Una patología subyacente de mal pronóstico definida por una expectativa prevista de supervivencia inferior a 1 año.

3.3. PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

El protocolo fue aprobado por la junta de Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada y todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

En el momento que se realizó el estudio en el Hospital Universitario de Fuenlabrada se utilizaban antraciclinas en 2 grupos de pacientes: 1) los pacientes con neoplasias mamarias, que constituyen el grupo más numeroso, y 2) los pacientes con linfomas no Hodgkin.

Los pacientes con cáncer de mama que constituyeron los sujetos del estudio recibieron uno de los 2 regímenes de quimioterapia:

- **FECX6 (Grupo Mama 1):** 5-fluoruracilo 600 mg/m², epirrubicina 75 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m², 1 ciclo cada 21 días hasta completar 6 ciclos.
- **ACX4-T (Grupo Mama 2):** doxorrubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m², 1 ciclo cada 21 días hasta completar 4 ciclos seguido por paclitaxel (taxol) 80 mg/m², 1 ciclo semanal durante 12 semanas.

3.4. PROTOCOLO DE VISITAS

Los pacientes fueron evaluados en 4 visitas separadas: 1) antes del inicio de la terapia con antraciclina (visita 0); 2) justo antes de la última dosis de quimioterapia con antraciclina (visita 1); 3) 3 meses después de la última dosis de quimioterapia con antraciclina (visita 2); 4) 9 meses después de la última dosis de quimioterapia con antraciclina (visita 3); 5) Cuatro años después del comienzo de la quimioterapia (visita 4).

En cada visita se evaluó: estado clínico, examen físico, así como signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Se realizó un ECG y un ecocardiograma completo. Se extrajeron muestras de sangre para la medición de biomarcadores en cada visita excepto la última (visita 4).

Se adaptó la realización de visitas de seguimiento al conocimiento que existía al inicio del estudio de la miocardiopatía crónica por antraciclina que se produce en el primer año tras tratamiento. El pico de incidencia ocurre a los 3 meses de finalizar la quimioterapia. Se decidió realizar una visita previamente al último ciclo con antraciclina para evitar la posible influencia de la miocardiopatía aguda, descrita inmediatamente después de cada ciclo y que puede producir de forma transitoria elevaciones del NTproBNP y alteraciones en la función ventricular, y se programó otra visita a los 3

meses de finalizar la quimioterapia con antraciclinas que coincidiera con el pico de incidencia de miocardiopatía crónica.

También intentamos adaptar las visitas a las habituales de las pacientes al hospital, ya que se trata de pacientes sometidas a múltiples intervenciones médicas de forma que, siempre que se pudo, la visita del estudio o la extracción sanguínea coincidió con la del seguimiento en la práctica clínica habitual (Tabla 4).

- **VISITA 0- Inclusión y visita basal:** A los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les entregó el consentimiento informado y tras la firma se realizó la visita basal, previa al primer ciclo. En esta visita se recogieron los datos de la historia clínica (edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad, historia personal o familiar de cardiopatía, tratamiento recibido en los últimos 3 meses, tipo histológico de neoplasia y su extensión y antecedentes médicos y quirúrgicos generales), y se practicó una anamnesis y exploración física encaminada a detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, incluyendo peso, talla y Presión arterial. Se realizó una analítica completa con hemograma y bioquímica de acuerdo al protocolo habitual de manejo de estos pacientes, y aprovechando la misma extracción se obtuvo la muestra para las determinaciones de troponina T, H-FABP y NT- ProBNP, ECG de 12 derivaciones y se realizó el ecocardiograma. Si no se encontraron anomalías que desaconsejaran el tratamiento quimioterápico y si en el ecocardiograma la FEVI era $> 55\%$ el paciente continuaba en el estudio.
- **VISITA 1: previa al último ciclo con antraciclinas.** Se realizó una valoración clínica del paciente, especialmente de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, exploración física, analítica completa y ecocardiograma.
- **VISITA 2: a los 3 meses del último ciclo con antraciclinas,** con un protocolo de exploraciones igual a la visita 1.

- **VISITA 3:** a los 9 meses del último ciclo con antraciclinas, con un protocolo de exploraciones igual a la visita 1.
- **VISITA 4:** cuatro años después del comienzo de la quimioterapia con antraciclinas, con un protocolo de exploraciones igual a la visita 1.

Tabla 4. ESQUEMA DE VISITAS

	VISITA 0 BASAL	VISITA 1 Pre finAntra	VISITA 2 3m postAntra	VISITA 3 9m postAntra	VISITA 4 4a postAntra
MAMA 1	x	x	x	x	x
MAMA 2	x	x	x	x	x

3.5. VARIABLES CLÍNICAS EVALUADAS

3.5.1. VARIABLES CLÍNICAS EVALUADAS EN LA PRIMERA VISITA:

3.5.1.1. Variables demográficas:

- Edad y Fecha de nacimiento.
- Sexo: Hombre o mujer.

3.5.1.2. Variables clínicas:

- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA: sí, no), diabetes mellitus (DM: sí, no), tabaquismo (sí a los fumadores activos, no a los que nunca habían fumado y se consideró en una tercera categoría a los exfumadores), dislipemia (sí, no).
- Antecedentes de cardiopatía y tipo.

- Tipo histológico de neoplasia.
- Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA).

3.5.1.3. Variables del examen físico:

- Frecuencia cardiaca (lpm).
- Presión arterial sistólica y diastólica (mm Hg).
- Peso (Kg).
- Talla (m).
- Índice de masa corporal (IMC).
- Signos de insuficiencia cardiaca según los criterios de Framingham.

3.5.1.4. Variables del tratamiento:

- Esquema de quimioterapia: FECX6 (mama 1), ACX4 mas taxol (mama 2).
- Dosis total de doxorrubicina recibida (en mg/m² superficie corporal). En los pacientes del esquema FECx6 (mama 1) que recibieron epirrubicina se calculó la dosis equivalente de doxorrubicina multiplicando la dosis de epirrubicina por 0.55 de acuerdo con la práctica habitual en otros estudios (124) y con la recomendación del Servicio de Oncología.

3.5.1.5. Variables analíticas:

Se realizó una analítica completa con hemograma y bioquímica de acuerdo al protocolo habitual de manejo de estos pacientes. Las extracciones se realizaron en el hospital de día, lugar donde los pacientes acudían para la administración de los ciclos de

quimioterapia, a primera hora de la mañana, en ayunas y con los cuidados habituales de extracción. Parte de la muestra sanguínea se centrifugó y se repartió en 6 alícuotas de suero que se congelaron a -60 grados para el análisis posterior de los biomarcadores. Las variables analíticas evaluadas fueron:

- Troponina T (ng/L).
- Porción aminoterminal del péptido natriurético B (NTproBNP, en pg/mL).
- Proteína transportadora de ácidos grasos (H-FABP, en ng/mL).

Las determinaciones de TnT en suero se realizaron por el método de electroluminiscencia utilizando un analizador Cobas e411 (Roche), y el límite superior de la normalidad fue 8.68 ng/L. Los niveles de NTproBNP se realizaron también por el método de electroluminiscencia utilizando un analizador Cobas e411 (Roche) y los límites superiores de la normalidad variaban en función de edad y sexo y fueron los siguientes en pg/mL: Mujeres: 18-44 años <119, 45-54 años <169, 55-64 años <247, 65-74 años <286, >75 años <738; Hombres: 18-44 años <62.9, 45-54 años <83.9, 55-64 años <161, 65-74 años <241, >75 años <486. Los niveles de H-FABP se midieron por el método inmunturbidimétrico, con un reactivo de la casa Randox y un analizador AU2700 (Beckmann Coulter) y el límite superior de la normalidad fue 3.55 ng/mL.

3.5.1.6. Variables electrocardiográficas:

Se realizó un ECG de 12 derivaciones en cada visita. En cada uno de los ECG se registró la aparición de las siguientes alteraciones:

- Pérdida de voltaje del QRS.
- Ondas Q de nueva aparición.
- Ensanchamiento del QRS, aparición de bloqueos de rama.

- Alteración de la repolarización.

3.5.2. VARIABLES CLÍNICAS EVALUADAS EN LAS VISITAS 1-5:

3.5.2.1. Variables clínicas:

- Clase funcional NYHA.
- Complicaciones: ingresos por insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad total.

3.5.2.2. Variables del examen físico:

- Frecuencia cardiaca (lpm).
- Presión arterial sistólica y diastólica (mm Hg).
- Peso (Kg).
- Talla (m).
- IMC
- Signos de insuficiencia cardiaca según los criterios de Framingham.

3.5.2.3. Variables analíticas y del electrocardiograma:

Se repitió la extracción sanguínea y el ECG de igual forma y con recogida de las mismas variables que en la visita basal.

3.6. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO-DOPPLER

Las evaluaciones ecocardiográficas se realizaron utilizando el Ultrasonido Cardíaco GE Vivid (General Electric, Milwaukee, EE. UU.) con sonda de 2.5MHz. Posteriormente se

digitalizaron y se analizaron utilizando el software EchoPAC (sistemas médicos GE, Milwaukee, EE. UU.).

Los ecocardiogramas se realizaron en todas las visitas.

Los parámetros bidimensionales de eco y Doppler se midieron de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (68,69).

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se calculó por el método de Simpsons. Desde el plano apical de 4 cámaras, con el Doppler pulsado y el volumen de muestra en las cúspides de las valvas de la válvula mitral se midieron los parámetros de Doppler del llenado ventricular izquierdo: el pico de velocidad del llenado precoz ventricular (E), el tiempo de desaceleración de la onda E (TD) y el pico de velocidad de la onda de contracción auricular (A). Con el Doppler continuo y el cursor entre el flujo de llenado mitral y el flujo de salida del ventrículo izquierdo se calculó el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV). Las medidas de Doppler tisular pulsado se obtuvieron desde el plano apical de cuatro cámaras, con el volumen de muestra en anillo mitral lateral y septal y se realizaron las siguientes determinaciones: velocidad diastólica precoz (E'), velocidad diastólica tardía (A') y velocidad sistólica (S'). La velocidad de propagación (VP) del modo M- color se obtuvo en el mismo plano colocando el cursor en el centro del flujo mitral paralelo a la dirección del flujo y accionando el modo M. La pendiente que conecta la línea de isovelocidad desde las cúspides de la válvula mitral al ápex del ventrículo izquierdo representa la VP en cm/sg. Las medidas de Doppler de llenado mitral, Doppler tisular pulsado y modo M-color se realizaron un mínimo de tres veces en tres latidos consecutivos y se calculó la media de los valores obtenidos.

Las imágenes ecocardiográficas para el estudio de los parámetros de deformación miocárdica (Strain) se obtuvieron mediante doppler tisular en modo 2D mediante planos apicales de 4, 3 y 2 cámaras, usando un ángulo de sector estrecho (30-60°) que asegurara un rango de 50-70 frames/s. Se alineó lo mejor posible el haz de ultrasonidos. Las imágenes fueron almacenadas y transferidas para hacer el análisis off-line utilizando

el software específico EchoPAC (sistemas médicos GE, Milwaukee, EE. UU.). Mediante el trazado telesistólico del borde endocárdico, el algoritmo de trazado automático obtuvo los parámetros de deformación a lo largo del ciclo cardiaco. Tras verificar el seguimiento correcto para cada segmento (con el ajuste de la región de interés si era preciso) se obtuvo el componente longitudinal de la deformación miocárdica.

El Strain longitudinal global (SLG) se calculó con la técnica Automated Function Imaging (AFI) mediante el uso del mismo software de postprocesado. A través de las imágenes en planos apicales de 4, 3 y 2 cámaras se obtiene una imagen polar paramétrica llamada “ojo de buey” del pico de deformación sistólico máximo de cada segmento miocárdico. El SLG se obtiene mediante el cálculo automático de la media de todos los segmentos (16 segmentos), y se expresa en forma de porcentaje (%).

La interpretación de las mediciones del ecocardiograma estaba cegada a la identidad del paciente, régimen de quimioterapia y número de visita.

Los parámetros ecocardiográficos determinados en cada examen fueron:

- Diámetro de raíz aórtica (mm).
- Diámetro antero-posterior de la aurícula izquierda (mm).
- Diámetro supero-inferior de la aurícula izquierda (mm).
- Volumen auricular izquierdo por el método área longitud (ml).
- Diámetro supero-inferior de la aurícula derecha (mm).
- Diámetro transversal del ventrículo derecho (mm).
- Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo en modo M, paraesternal largo (mm).
- Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo en modo M, paraesternal largo (mm).

- Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, modo 2D, paraesternal largo (mm).
- Espesor septo (mm).
- Espesor de pared posterior (mm).
- Fracción eyección ventricular izquierda por el método de Teicholz (%).
- Fracción eyección ventricular izquierda por el método de Simpsons (%).
- Pico de velocidad del llenado precoz ventricular, onda E mitral (m/s).
- Pico de velocidad del llenado tardío ventricular, onda A mitral (m/s).
- Tiempo deceleración de la onda E mitral (ms).
- Tiempo de relajación isovolumétrica mitral (ms).
- Velocidad sistólica en venas pulmonares (m/s).
- Velocidad diastólica en venas pulmonares (m/s).
- Velocidad propagación por modo M-color (m/s).
- Velocidad diastólica precoz del anillo mitral septal, onda E' (cm/s).
- Velocidad diastólica tardía del anillo mitral septal, onda A' (cm/s).
- Velocidad sistólica del anillo mitral septal, onda S' (cm/s).
- Velocidad diastólica precoz del anillo mitral lateral, onda E' (cm/s).
- Velocidad diastólica tardía del anillo mitral lateral, onda A' (cm/s).
- Velocidad sistólica del anillo mitral lateral, onda S' (cm/s).
- Strain longitudinal global, (%).

3.7. DEFINICIONES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

3.7.1. CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS:

De acuerdo con la definición de cardiotoxicidad aceptada en el momento del comienzo del estudio (182), la cardiotoxicidad por antraciclina (CTA) se definió como:

- 1) Insuficiencia cardíaca de nuevo inicio según los criterios de Framingham (Tabla 5);
- 2) Disfunción sistólica ventricular izquierda definida como: Disminución sintomática de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) $\geq 5\%$ con respecto al basal o descenso asintomático de la FEVI $\geq 10\%$ con respecto al basal, con una FEVI final menor del 55%*;
- 3) Aparición de arritmias ventriculares sostenidas, definidas como aquellas que se prolongan más de 30 segundos o requieren cardioversión por inestabilidad hemodinámica; o
- 4) Muerte de origen cardiovascular o muerte cardíaca súbita.

* Para esta valoración se tuvieron en consideración caídas de la FEVI medidas por método Simpsons. Se consideró (68):

- Disfunción sistólica leve: FEVI $< 55\%$ y \geq de 45%.
- Disfunción sistólica moderada: FEVI $< 45\%$ y \geq de 30%.
- Disfunción sistólica severa: FEVI $< 30\%$.

La cardiotoxicidad por antraciclinas se diferenció en varios tipos en función del momento de aparición:

- Cardiotoxicidad aguda: inmediatamente tras la dosis de QT, y generalmente reversible.
- Cardiotoxicidad a largo plazo, que engloba:

- Cardiotoxicidad crónica: durante el primer año tras inicio de la QT. La más ampliamente estudiada.
- Cardiotoxicidad tardía: después del primer año. Se cree que el mecanismo subyacente es el mismo que en la crónica y en la tardía, sólo que aparece o se diagnostica más tarde.

La variable desenlace fue la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo (crónica y tardía).

Tabla 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FRAMINGHAM

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES(*)
Disnea paroxística nocturna	Edema de los miembros inferiores
Ingurgitación yugular	Tos nocturna
Estertores	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia radiográfica	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Galope por tercer ruido	Disminución de la capacidad vital a 1/3 de la máxima registrada
Reflujo hepatojugular	Taquicardia (>120 lpm)
Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento	
Presión venosa central mayor de 16 cm de H ₂ O	

**Criterios menores sólo válidos si no pueden ser atribuidos a otras patologías, como la hipertensión pulmonar, EPOC, cirrosis, ascitis, o el síndrome nefrótico.*

3.7.2. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA:

La función diastólica se categorizó según los criterios descritos y validados en estudios previos (162,163) clasificando a los pacientes en 4 categorías:

- 1) Patrón de llenado normal (función diastólica normal).

- 2) Disfunción diastólica grado I (relajación diferida).
- 3) Disfunción diastólica grado II (patrón pseudonormal).
- 4) Disfunción diastólica de grado III (patrón restrictivo).

De acuerdo con las recomendaciones previas se establecía la presencia de disfunción diastólica cuando se cumplían al menos 4 de los siguientes criterios:

- Una relación $E/A < 1$.
- Un tiempo de deceleración mitral > 220 ms o < 160 ms.
- Un tiempo de relajación isovolumétrica > 100 o < 70 ms.
- Una onda E septal < 8 cm/s.
- Una onda E lateral < 10 cm/s.
- Una velocidad de propagación con el modo M color < 45 m/s.

La disfunción diastólica se identificó cuando los criterios se cumplieron en cualquier visita del seguimiento.

La variabilidad intraobservador de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) y los parámetros del Doppler tisular fue evaluada por un lector (J.S) analizando la FEVI y los parámetros del Doppler tisular (S'y E'en el anillo mitral septal y lateral) en 11 ecocardiogramas dos veces. Dos lectores (J.S e I.G) evaluaron la variabilidad interobservador analizando los mismos 11 exámenes de eco y los mismos parámetros.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron como la media con desviación estándar o proporciones, como en el caso de las variables no continuas. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico de Ciencias Sociales (SPSS), versión 15.0 para Windows. Se utilizó

el Test de la T de Student para datos pareados para los test de hipótesis de variables continuas entre la visita basal y las de seguimiento. Las comparaciones univariadas de grupos de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad por antraciclina (AC+) o que no (AC-), se analizaron mediante el test de la T de Student o el test exacto de Fisher para las variables continuas; para las variables discretas mediante Chi cuadrado. Se construyó un modelo de regresión logística en dos pasos para identificar factores (biomarcadores, variables ecocardiográficas y clínicas) relacionados con el desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclina. Las variables candidatas consideradas inicialmente fueron las variables clínicas (edad, índice de masa corporal, factores de riesgo cardiovascular, incluyendo hipertensión, tabaquismo, diabetes e hipercolesterolemia) y variables relacionadas con el tratamiento del cáncer (radioterapia y tipo de quimioterapia). Las variables permanecieron en el modelo si el valor de $p < 0.1$. En un segundo paso, se realizó un modelo individual para cada biomarcador, ajustando para aquellas variables identificadas en el primer paso (edad, hipertensión e índice de masa corporal), que permanecieron si el valor de la p era < 0.1 . En un segundo paso, se realizó un modelo individual para cada biomarcador, ajustando por aquellas variables identificadas en el primer paso (edad, hipertensión e índice de masa corporal), que permanecieron si el valor de la p era < 0.1 .

Tanto la variabilidad intraobservador como la interobservador se estimaron mediante el coeficiente de correlación intraclase y las diferencias absolutas entre las mediciones con el método de Bland-Altman para cada variable. Los coeficientes intraobservador e interobservador intraclase para la FEVI y los parámetros del Doppler tisular estuvieron dentro de 0.77 y 0.97; y 0.74 y 0.91 respectivamente. Los coeficientes intraobservador e interobservador intraclase para S' en el anillo mitral septal fueron de 0,67 (IC del 95%: 0,18 a 0,90) y de 0,64 (IC del 95%: 0,13 a 0,88), respectivamente. La media de diferencias intraobservador e interobservador utilizando el método de Bland y Altman para cada variable permaneció por debajo del 10% del valor de cada variable.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

De un total de 102 pacientes consecutivos con carcinoma de mama remitidos desde el Servicio de Oncología para la evaluación cardiológica previa al tratamiento quimioterápico con antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, daunorubicina, aunque todos los pacientes de nuestra cohorte recibieron doxorubicina o epirubicina) finalmente se incluyeron 85 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. No se incluyó una paciente que estaba en fibrilación auricular y otra paciente que tenía una estenosis mitral severa. Los otros 15 pacientes que fueron excluidos el motivo fue que recibieron un régimen que incluía Trastuzumab tras antraciclinas.

La edad media de la población al momento de la inclusión fue de 51,4 años. En cuanto la distribución por género, la mayoría de los pacientes eran mujeres (83 de los 85 pacientes, 98%).

Las características basales de los pacientes al inicio del estudio y los esquemas de quimioterapia se muestran en la tabla 6.

La prevalencia de factores de riesgo vascular fue la siguiente:

- Hipertensión arterial: 26 pacientes, el 31 % de la cohorte.
- Diabetes mellitus: 10 pacientes, el 12 %.
- Hipercolesterolemia: 14 pacientes, el 17 %.
- Tabaquismo: 29 pacientes, el 34%.
- Obesidad: el índice de masa corporal medio calculado por el método de Du Bois fue de 28.4 ± 5.0 kg/m² de superficie corporal. Treinta y siete pacientes (44 % de

la cohorte) tenían sobrepeso, 24 eran obesos (28 %) y 2 tenían obesidad mórbida (2%).

En definitiva, la prevalencia de factores de riesgo está dentro de los rangos esperables.

En cuanto a las características de las pacientes relacionadas con la patología tumoral de base lo más relevante fue:

- En cuanto a localización de la neoplasia, se distribuyeron de la siguiente forma:
 - Mama izquierda: 40 pacientes (47%).
 - Mama derecha: 43 pacientes (51%).
 - Tumor bilateral de mama: 2 pacientes (2%).
- La distribución de los pacientes según el protocolo de quimioterapia recibido fue la siguiente:
 - FECX6 (Grupo Mama 1): 30 pacientes (35 %).
 - ACX4-T (Grupo Mama 2): 55 pacientes (65 %).

La dosis media de doxorubicina fue de 243 mg/m² de superficie corporal.

El noventa por ciento de la población recibió radioterapia, pero solo el 42% (36 pacientes) recibió radioterapia en el hemitórax izquierdo o mediastino. La dosis total media de radioterapia fue de 59,1613 Gy. En cuanto a la dosis cardíaca, el volumen cardíaco que recibió 30 Gy de radioterapia (V30 Gy) fue del 6,3%.

Tabla 6. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Número de pacientes	85
Edad (media \pm DE)	50,4 \pm 9,0
Sexo femenino, n (%)	83 (98%)
Peso (Kg) (media \pm DE)	69,9 \pm 11,7
Altura (cm) (media \pm DE)	157 \pm 71
IMC (Kg/m ²) (media \pm DE)	28.4 \pm 5.0
Peso normal, n (%)	22 (26%)
Sobrepeso, n (%)	37 (44%)
Obesidad, n (%)	24 (28%)
Obesidad mórbida, n (%)	2 (2%)
Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión, n (%)	26 (31 %)
Tabaquismo, n (%)	29 (34%)
Hipercolesterolemia, n (%)	14 (17%)
Diabetes, n (%)	10 (12 %)
Regimen QT	
-FECx6, n (%)	30 (35%)
-ACx4-T, n (%)	55 (65%)
Dosis de antraciclinas (mg/m ²) (media \pm DE)	243,5 \pm 4,8
RT, n (%)	36 (42%)
Tratamiento con betabloqueantes (%)	2 (2%)
Tratamiento con IECAs (%)	13 (15%)
<p><i>Valores expresados como media \pm DE; Abreviaturas: ACx4-T: adriamicina (doxorrubicina), ciclofosfamida y taxol (paclitaxel); ACx4-TH: adriamicina (doxorrubicina), ciclofosfamida, taxol (paclitaxel) y herceptin (trastuzumab); FECx6: 5- fluoruracilo, epirrubicina y ciclofosfamida; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: Índice de masa corporal; n: número de pacientes; QT: quimioterapia; RT: radioterapia en el hemitórax izquierdo o mediastino.</i></p>	

Al año de seguimiento, dos pacientes fallecieron, uno debido a muerte súbita cardíaca (atribuida a cardiotoxicidad) y el otro debido a la progresión de la enfermedad oncológica. Al final del seguimiento, 8 de los 85 pacientes habían muerto (9,4%) (uno por muerte súbita, y el resto por progresión de su enfermedad). Setenta y cinco pacientes asistieron a todas las visitas programadas. La visita 3 fue realizada por el 99% de los pacientes vivos en ese momento y la última visita fue realizada por el 100% de los pacientes vivos en ese momento.

4.2. HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Todos los pacientes tenían una función sistólica basal normal, de acuerdo con los criterios de inclusión y la selección de pacientes candidatos a tratamiento con antraciclinas, con una FEVI media de $67,1 \pm 5,9\%$ (Tabla 7) y no había diferencias entre los diferentes protocolos de quimioterapia. Así mismo, todos los pacientes presentaban unos valores basales de strain longitudinal global normal, con un SLG medio de $-18,9\% \pm 2,8$ (Tabla 7), sin diferencias entre los grupos divididos en función de los protocolos de QT. Los valores promedio de los principales parámetros ecocardiográficos al inicio y en las visitas de seguimiento se resumen en la tabla 7.

En el seguimiento, encontramos una disminución significativa en la FEVI con respecto a la visita inicial. En la visita 3 (9 meses después de la última dosis de antraciclinas y aproximadamente un año después de la visita basal), la FEVI media por método Simpson fue del $64,1\% \pm 5,3$, lo que representa una disminución del 3,08% con respecto a la FEVI de la visita basal (Tabla 7). En esta visita, solo 1 paciente había desarrollado disfunción sistólica (1,2%). Al final del seguimiento (visita 4, 52 meses después del inicio de la quimioterapia), la FEVI media por el método Simpson fue de $60,9 \pm 7,0\%$, con una disminución significativa del 6,24% con respecto a la visita de referencia (valor $p < 0,001$) (Tabla 7); En esta visita, 13 pacientes (15%) habían desarrollado disfunción sistólica. Por lo tanto, se observa que la mayor parte de los casos de cardiotoxicidad aparecen tras el primer año de quimioterapia y se clasifican como cardiotoxicidad tardía. Es notable la disminución de la FEVI desde la visita 3 (9 meses después de la última dosis de

quimioterapia) a la visita 4 (4 años después del comienzo), del 64.1% al 60.9%, respectivamente. Podemos apreciar cómo la FEVI continúa disminuyendo notablemente después del primer año.

Con respecto a los diámetros ventriculares, también se detectó un aumento significativo en el diámetro diastólico en las visitas 3 y 4, y en el diámetro sistólico de la visita 1 a la visita 3.

En la Figura 6 se muestran las diferencias en las medias de FEVI entre CTA+ y el grupo CTA-. No encontramos diferencias significativas entre el grupo CTA+ y CTA- desde el inicio hasta la visita 3 (9 meses después de la última dosis de antraciclina), pero sí en la última visita (visita 4, 4 años después del inicio de la quimioterapia), que muestra una FEVI media de $51.8\% \pm 5.2$ en el grupo CTA+ y $62.8\% \pm 5.8$ en el grupo CTA- (valor $p < 0.001$). La mayor disminución porcentual en la FEVI ocurre en el grupo CTA+ de la visita 3 a la visita 4 con una disminución de la FEVI del 62.8% al 51.8%, respectivamente.

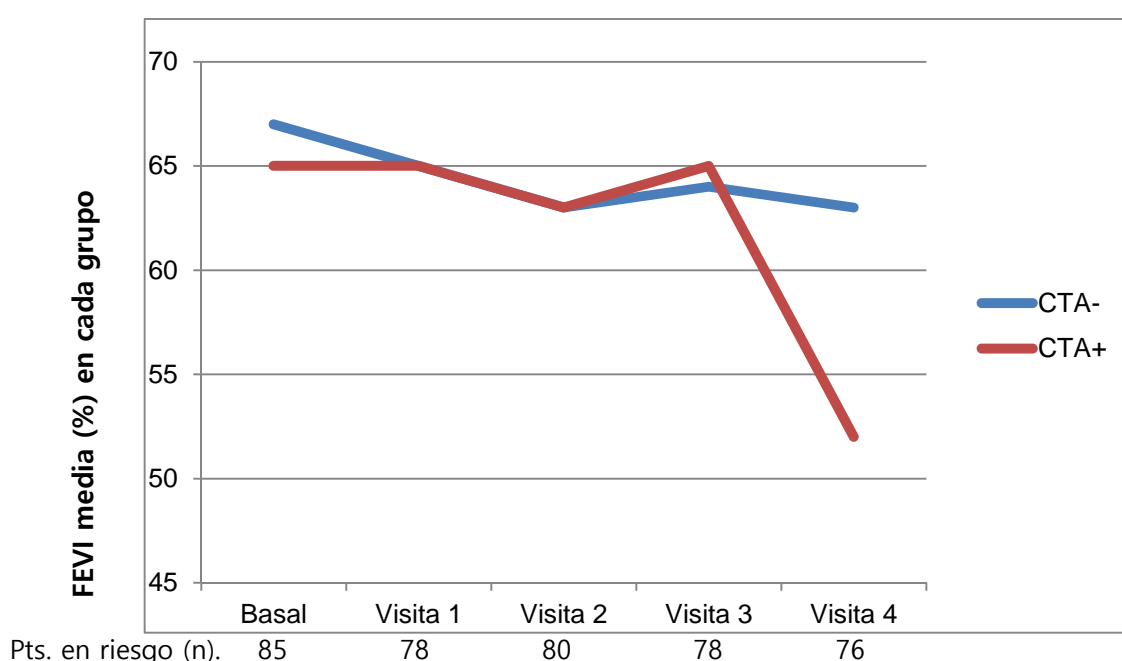


Figura 6. Curvas que muestran la FEVI media (%) en el grupo CTA+ y el grupo CTA-. Valores expresados como media \pm DE. Abreviaturas: Pts: pacientes; n: número de pacientes; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CTA+: grupo de pacientes que desarrollan cardiotoxicidad por antraciclina; CTA-: grupo de pacientes que no desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas.

De los 85 pacientes incluidos en el estudio, 15 tenían disfunción diastólica basal y 40 desarrollaron disfunción diastólica (DD) durante el primer año (47% de la población total).

Tabla 7. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS EN LA VISITA BASAL Y EN EL SEGUIMIENTO

	Basal	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
N	85	85	84	83	76
FEVI (%)	67.1±5.9	64.7±5.6*	63.2±5.1*	64.1±5.3*	60.9±7.0*
Onda E (m/s)	0.8±0.16	0.75±0.14*	0.72±0.15*	0.73±0.15*	0.75±0.17*
Relación E/A	1.14±0.3	1.02±0.3*	0.99±0.3*	1.02±0.3*	1.01±0.3*
TRIV (ms)	90±13	95±13*	97±14*	97±14*	89±29
S' septo (cm/s)	7.2±1.0	7.0±1.1*	7.0±1.2*	6.7±1.0*	
E' septo (cm/s)	9.3±2.5	7.0±1.1*	7.6±2.1*	7.8±2.2*	7.5±2.3*
E/E' septo	8.9±2.3	9.5±2.3*	10.0±2.8*	9.8±2.5*	10.6±3.5*
S' lateral (cm/s)	9.1±2.0	8.7±1.9*	8.5±1.9*	8.4±2.0*	
E' lateral (cm/s)	12.4±3.3	11.2±3.1*	10.5±3.2*	10.5±3.2*	10.3±3.3*
E/E' lateral	6.7±1.8	7.1±2.0*	7.5±2.5*	7.3±2.1*	7.9±3.1*
VP (cm/s)	54±11	50±11.0*	47±9.7*	46±11*	
SLG (%)	18.91±2.8	18.32±3.5	17.67±3.7	17.63±3.3	18.1±3.2

Valores expresados como media±DE. *indica valor de la $p<0.05$ en comparación con los valores basales. El strain longitudinal global se expresa en valores absolutos. Abreviaturas: A: pico de velocidad de la onda de contracción auricular; E: pico de velocidad del llenado precoz ventricular; E': velocidad diastólica precoz en anillo mitral septal y lateral con Doppler tisular pulsado; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda medida por el método de Simpsons; N: número de pacientes; S': velocidad sistólica precoz en anillo mitral septal y lateral con Doppler tisular pulsado; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; VP: velocidad de propagación con modo m-Color; SLG: strain longitudinal global.

Como se muestra en la tabla 7, hubo cambios significativos en los principales parámetros de función diastólica. Hubo una disminución significativa en E' en el anillo mitral septal y lateral y un aumento en la relación E / E'. También encontramos cambios significativos en los parámetros de llenado mitral con un aumento en DT y IVRT y una disminución significativa en la relación E / A y en la velocidad de propagación (VP) con modo M color.

Con respecto a los valores de strain longitudinal global (SLG) (expresados en la tabla 7 como valores absolutos de strain), encontramos una discreta disminución progresiva a lo largo de las visitas en la población total, sin alcanzar significación estadística cuando comparábamos cada visita con la visita basal .

Al comparar los grupos CTA+ y CTA-, a partir de la visita 1 (previa a la última dosis de antraciclinas) el SLG es menor en el grupo CTA+ que en el grupo CTA-, sin llegar a ser significativa la diferencia. En la tabla 8 mostramos los valores de SLG en cada visita en el grupo CTA + y en el grupo CTA -.

Tabla 8. STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL EN CADA VISITA EN LOS GRUPOS DE CTA+ Y CTA-

Strain longitudinal global	CTA+	CTA-	P valor
N	14	71	
Basal (visita 0)	18.88±2.9	18.92±2.9	0.97
Visita 1	17.70±3.3	18.45±3.6	0.49
Visita 2	16.20±3.8	17.87±3.8	0.32
Visita 3	16.84±3.3	17.79±3.1	0.38
Visita 4	16.78±4.6	18.49±3.2	0.10

Tabla 8. Valores expresados como media±DE. Abreviaturas: N: número de pacientes; CTA+: grupo de pacientes que desarrolla cardiotoxicidad por antraciclinas; CTA-: grupo de pacientes que no desarrolla cardiotoxicidad por antraciclinas. El strain longitudinal global está expresado en valores absolutos. Valores de P calculados por t de Student para las diferencias en medias entre grupos de pacientes que desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA+) y los que no desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA-).

Analizando la disminución de SLG desde la visita inicial, el grupo CTA + muestra una disminución en SLG desde la visita inicial hasta la visita 2 (3 meses después de la última dosis de quimioterapia con antraciclinas) de 2.59 ± 2.8 mientras que el grupo CTA- solo muestra una disminución de 1.46 ± 3.6 (valor p 0.35). Encontramos diferencias significativas entre los 2 grupos en la disminución de SLG desde la visita inicial hasta la visita 3 (9 meses después de la última dosis de quimioterapia con antraciclinas); el grupo CTA + muestra una disminución de 3.6 ± 3.21 mientras que el grupo CTA - solo muestra una disminución de $1.41 \pm 3,6$ (valor p 0,04).

En cualquier caso, los valores absolutos de SLG siguen manteniéndose dentro del rango de la normalidad.

En las tabla 8 y 9 mostramos de forma más detallada los valores de SLG en cada visita en el grupo que desarrolló cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA+) y en el grupo que no la desarrolló (CTA-).

Tabla 9. DESCENSO DEL STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL (SLG) DESDE EL VALOR BASAL EN EL GRUPO CTA+ Y CTA-			
	CTA+	CTA-	p valor
Número de pacientes	14	71	
Descenso desde basal hasta visita 1	2.00 ± 3.3	0.98 ± 2.8	0.31
Descenso desde basal hasta visita 2	2.59 ± 2.8	1.46 ± 3.6	0.35
Descenso desde basal hasta visita 3	3.6 ± 3.2	1.41 ± 3.6	0.04
Descenso desde basal hasta visita 4	3.10 ± 2.5	0.76 ± 3.3	0.04
Valores expresados como media \pm DE. Abreviaturas: CTA +: grupo de pacientes que desarrollan cardiotoxicidad por antraciclina; CTA-: grupo de pacientes que no desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas. Valores de P calculados por la t de Student para las diferencias en la disminución de GLS entre grupos de pacientes que desarrollan toxicidad cardíaca por antraciclinas (CTA +) y aquellos que no desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA-).			

Como se muestra en la Tabla 10, encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que desarrollaron disfunción diastólica (DD) durante el primer año. El 85%

de los pacientes CTA+ habían desarrollado DD durante el primer año, en comparación con solo el 50% de DD en el grupo de pacientes CTA-.

4.3. VARIABLES CLÍNICAS

Las diferencias en las principales variables entre el grupo de pacientes que desarrolló cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA+) y el grupo que no desarrolló cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA-) se resumen en la tabla 10. En el análisis univariado no encontramos diferencias significativas en la edad, el peso, el índice de masa corporal o la incidencia de factores de riesgo cardiovascular. Tampoco hubo diferencias significativas en otras variables clínicas evaluadas como el tratamiento con radioterapia, dosis de antraciclinas administrada o esquema de quimioterapia. No se encontraron tampoco diferencias significativas entre grupos en cuanto al tratamiento con IECAs y estatinas. El uso de betabloqueantes fue mayor en el grupo CTA+, sin embargo sólo fueron 2 pacientes los que recibieron betabloqueantes, por lo que es difícil extraer conclusiones.

Tabla 10. VARIABLES CLÍNICAS EN LOS GRUPOS CTA+ Y CTA-			
	CTA+	CTA-	P valor
Número de pacientes	14	71	
Edad (años)	50.1±9.5	51.6±9.0	0.78
Disfunción diastólica (%)	85	50	0.027
FEVI basal (%)	65.5±5.4	67.4±6.0	0.67
IMC (kg/m2)	28.01±4.6	28.23±4.9	0.87
Hipertensión	35.7	29.6	0.75
Diabetes	14.3	11.3	0.67
Dislipemia	14.3	16.9	0.58
Tabaquismo	42.9	32.4	0.74

Dosis de antraciclinas (mg/m ²)	243±4.8	242±4.6	0.73
Radioterapia (%)	42.9	42.3	0.97
Trat. con betabloqueantes (%)	14	0	0.03
Trat. con IECAs (%)	7	17	0.68
Trat. con estatinas (%)	14	13	0.87

Valores expresados como media±DE. *indica valor de la $p < 0.05$. Abreviaturas: CTA+: grupo de pacientes que desarrolla cardiotoxicidad por antraciclinas; CTA-: grupo de pacientes que no desarrolla cardiotoxicidad por antraciclinas; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; QT: quimioterapia; Trat: tratamiento. Valores de P calculados por t de Student para las diferencias en medias entre grupos de pacientes que desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA+) y los que no desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA-) para las variables continuas; para las variables discretas valores de la P calculados por Chi cuadrado.

4.4. BIOMARCADORES CARDIACOS:

Al inicio del estudio, los biomarcadores cardíacos (hsTnT, NTproBNP y H-FABP) se encontraban dentro de los límites normales para toda la población. Los valores promedio de estos biomarcadores al inicio y en las visitas del seguimiento en la población total y en los grupos CTA+ y CTA- se resumen en la tabla 11. Únicamente hubo cambios significativos en la hsTnT.

Como se muestra en la tabla 11, detectamos una elevación significativa de hsTnT (hasta 3 veces el valor basal), que además superaba el límite superior de la normalidad ya en la visita 1 (justo antes del último ciclo de quimioterapia) que hacía pico en la visita 2 y mostraba un descenso en la visita 3. No encontramos correlación entre el valor de la hsTnT en la visita 1 o su incremento respecto al valor basal y el cambio (disminución) de la FEVI por Simpsons o el valor de FEVI final, ni con el desarrollo de cardiotoxicidad.

En cuanto al NTproBNP solo se detectó una sutil elevación a lo largo de las visitas, siendo máxima en la visita 3, pero sin llegar a ser significativa con respecto al valor basal. Sin embargo la elevación estaba por debajo del límite superior de la normalidad. Tampoco

encontramos ninguna correlación entre la magnitud de la elevación del NTproBNP y el cambio (disminución) de la FEVI por Simpson.

En lo referente a la H-FABP mostró una discreta elevación con respecto al valor basal, sin llegar a ser significativa. La elevación superaba mínimamente el límite superior de la normalidad en las visita 3 en el grupo CTA-.

Al observar las diferencias entre los grupos CTA + y CTA-, se objetivó un valor mayor de NTproBNP en el grupo CTA+ desde la visita 1 (justo antes de la última dosis de quimioterapia con antraciclinas), que se mantuvo en las visitas posteriores hasta la visita 3, sin llegar a ser significativo. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos en los valores de H-FABP ni de hsTnT. Encontramos un aumento mayor de hsTnT en el grupo CTA+ comparado con el grupo CTA- a partir de la visita 1, que no es significativo y que se mantiene en las visitas. En el modelo de regresión logística, ninguno de los biomarcadores fueron predictores independientes del desarrollo de carditoxicidad relacionada con antraciclinas.

Tabla 11. BIOMARCADORES EN CADA VISITA EN LA POBLACIÓN TOTAL Y EN LOS GRUPOS CTA+ Y CTA-

	Población total	CTA+	CTA-	p valor
Número de pts	85	14	71	
hsTnT (ng/L)				
-Basal (visita 0)	4.2±3.6	3.86±3.0	4.21±3.8	0.74
-Visita 1	12.6±5.6*	12.75±6.0	12.55±5.6	0.91
-Visita 2	12.7±6.1*	13.58±7.6	12.51±5.8	0.55
-Visita 3	6.7±3.6*	7.29±3.1	6.56±3.7	0.49
NTproBNP (pg/mL)				
-Basal (visita 0)	67.5±87.1	62.42±77.9	68.52±89.3	0.81
-Visita 1	68.2±65.1	95.88±115.4	62.76±49.4	0.08
-Visita 2	70.5±71.9	93.43±102.4	65.90±64.2	0.19
-Visita 3	87.9±74.9	104.45±111.3	84.44±62.6	0.36
H-FABP (ng/mL)				
-Basal (visita 0)	3.3±2.2	2.72±1.2	3.43±2.3	0.26
-Visita 1	3.2±2.0	2.66±1.4	3.34±2.1	0.24
-Visita 2	3.4±1.9	3.42±2.4	3.39±1.9	0.96
-Visita 3	3.7±1.8	3.18±1.2	3.77±1.9	0.28

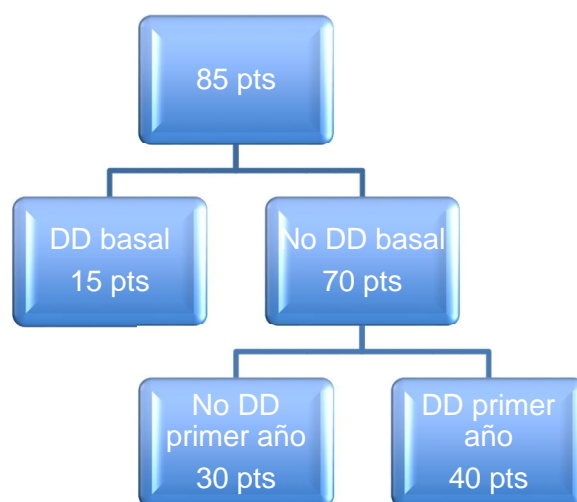
Tabla 11: Valores expresados como media±DE. *indica valor de la $p < 0.05$ comparando cada visita con la medida basal en la población total. Abreviaturas: CTA+: grupo de pacientes que desarrolla carditoxicidad por antraciclinas; CTA-: grupo de pacientes que no desarrolla carditoxicidad por antraciclinas; hsTnT: Troponina T ultrasensible; NTproBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; H-FABP:

proteína transportadora de ácidos grasos; pts: pacientes. Valores de P calculados por t de Student para las diferencias en medias entre grupos de pacientes que desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA+) y los que no desarrollan cardiotoxicidad por antraciclinas (CTA-).

4.5. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PREDICTORES DE CARDIOTOXICIDAD

La mediana de seguimiento de nuestra cohorte fue de 4,5 años.

El desarrollo de disfunción diastólica (DD) durante el primer año fue muy frecuente. De los 85 pacientes iniciales, 15 presentaban disfunción diastólica basal y 40 desarrollaron DD durante el primer año (47% de la población total).



Al año de seguimiento, dos pacientes habían fallecido, uno debido a muerte cardíaca súbita (atribuida a cardiotoxicidad) y el otro debido a la progresión de la enfermedad oncológica. Al final del seguimiento, 8 de los 85 pacientes habían muerto (9,4%) (uno por muerte súbita, y el resto por progresión de su enfermedad). Setenta y cinco pacientes asistieron a todas las visitas programadas. La visita 3 fue realizada por el 99% de los pacientes vivos en ese momento y la última visita fue realizada por el 100% de los pacientes vivos en ese momento.

Durante el primer año de seguimiento, 1 paciente desarrolló cardiotoxicidad por antraciclinas (1%). Después del primer año, otros 13 pacientes desarrollaron cardiotoxicidad por antraciclinas (cardiotoxicidad tardía). Por lo tanto, al final del

seguimiento, un total de 14 pacientes habían desarrollado cardiotoxicidad por antraciclinas (16,5%) (cardiotoxicidad a largo plazo), de los cuales:

- 1 paciente desarrolló insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda.
- 12 pacientes presentaron disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática.
- 1 paciente sufrió muerte súbita cardíaca.

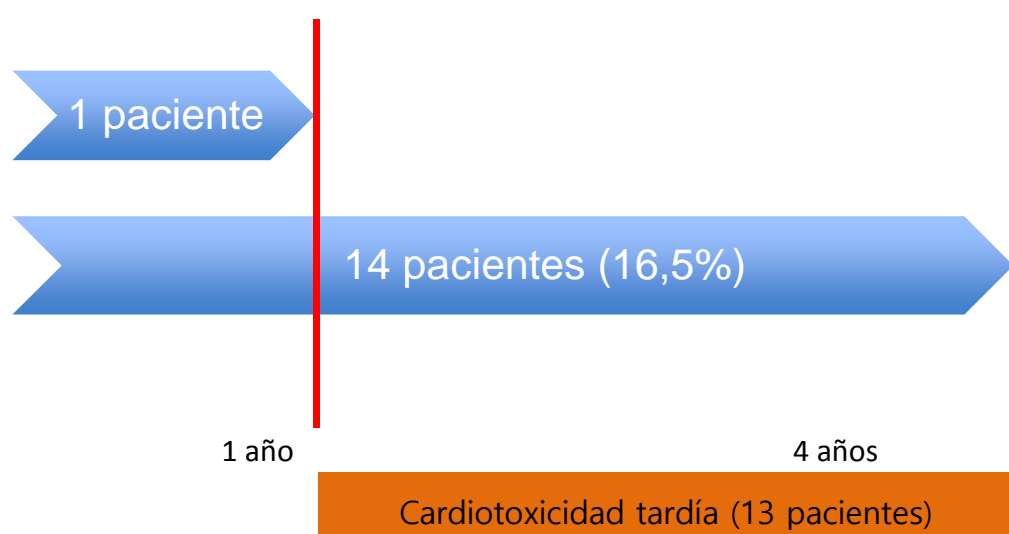


Gráfico 1. Incidencia de cardiotoxicidad por antraciclinas a lo largo del seguimiento. Las barras azules indican la incidencia de CTA durante el primer año (barra azul superior hasta la primera línea roja vertical) y la incidencia de CTA a los 4 años (barra azul inferior hasta la segunda línea roja vertical). La barra naranja indica la incidencia de CTA tardía. La primera barra roja vertical indica 1 año de seguimiento y la segunda barra roja vertical 4 años de seguimiento.

La distribución según los esquemas de quimioterapia fue: 6 pacientes del grupo FECx6 (20% de ellos) y 8 pacientes del grupo ACx4-T (15%).

El análisis univariado mostró diferencias significativas entre los grupos CTA+ y CTA- con respecto al desarrollo de disfunción diastólica durante el primer año de seguimiento (85% en el grupo CTA + vs 51% en el grupo CTA-, p valor 0.027, ver tabla 10).

Con respecto a las variables clínicas, el análisis univariado no mostró diferencias en la edad (50,1 frente a 51,6 años), el IMC ni ninguno de los factores de riesgo cardiovascular entre los grupos CTA+ y CTA-, como se muestra en la tabla 9. No hubo diferencias significativas en otras variables clínicas evaluadas como radioterapia, dosis de antraciclinas o esquema de quimioterapia utilizado. Tampoco se encontraron diferencias en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o estatinas entre los grupos. El uso de betabloqueantes fue mayor entre los pacientes con CTA+, pero como ya hemos señalado, solo 2 pacientes estaban siendo tratados con betabloqueantes. Las principales variables del grupo de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad por antraciclina (CTA+) y las del grupo que no desarrolló cardiotoxicidad por antraciclina (CTA-) se resumen en las tablas 8 y 10. Con respecto a los valores del SLG (Tabla 8), tampoco encontramos diferencias significativas entre grupos.

Con respecto a los biomarcadores, el análisis univariado no mostró diferencias significativas entre los grupos CTA+ y CTA- en ninguno de ellos.

En el modelo de regresión logística, ni los factores de riesgo vascular tradicionales, la edad, el IMC, los biomarcadores, el strain longitudinal global, ni otras variables clínicas como la radioterapia del hemitórax izquierdo o el mediastino, la dosis total de antraciclínicos o el régimen de quimioterapia fueron predictores independientes de cardiotoxicidad por antraciclinas. El desarrollo de la disfunción diastólica durante el primer año fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la cardiotoxicidad por antraciclinas a largo plazo, con una odds ratio de 5,3 (IC del 95%: 1,4 a 20,7). Gráfico 2.

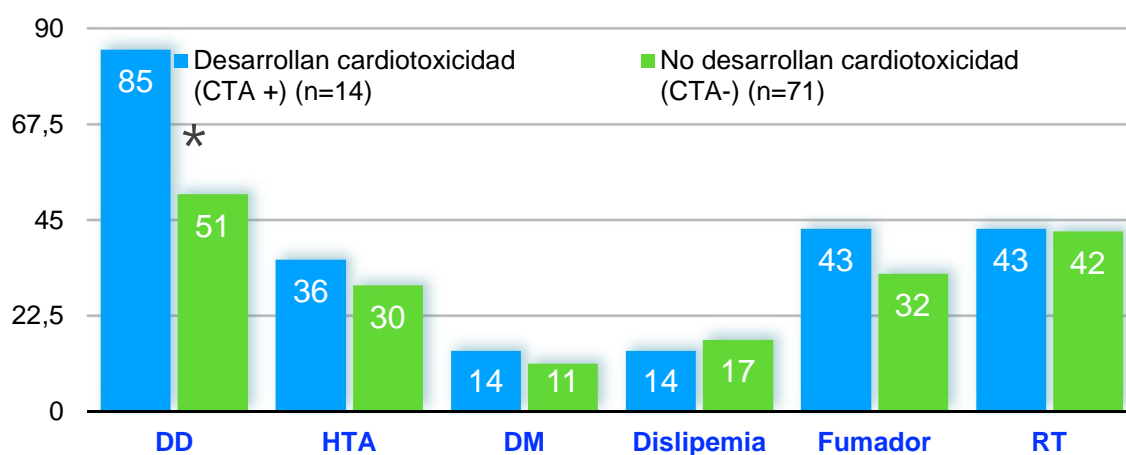


Gráfico 2. Asociación de cardiotoxicidad por antraciclinas con variables cualitativas (resultados expresados en %). *indica valor de la $p < 0.05$ en la comparación de los grupos CTA+ y CTA-. Abreviaturas: DD: disfunción diastólica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; RT: radioterapia sobre hemitórax izquierdo.

4.6. CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA INTRA OBSERVADOR E INTEROBSERVADOR DE LAS MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS

Los coeficientes de variabilidad intraclase para las mediciones de la FEVI por método de Simpson realizadas por un mismo o 2 observadores (intra e interobservador) fueron respectivamente: 0.84 (95% IC 0.54- 0.96) y 0.77 (95% IC 0.38-0.93).

Los mismos coeficientes para las mediciones de Doppler tisular pulsado fueron respectivamente: para E' septal 0.77 (95% IC 0.36-0.93) y 0.74 (95% IC 0.32-0.92), para S' septal 0.67 (95% IC 0.18-0.90) y 0.64 (95% IC 0.13-0.88), para E' lateral 0.97 (95% IC 0.90-0.99) y 0.91 (95% IC 0.72-0.97), para S' lateral 0.89 (95% IC 0.66-0.96) y 0.85 (95% IC 0.56-0.95).

Los valores de los coeficientes de variabilidad intraclase y el 95% del IC están resumidos en la tabla 12.

Tabla 12. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN INTRACLASE

	INTRA OBSERVADOR		INTER OBSERVADOR	
	Correlación	IC (95%)	Correlación	IC (95%)
FEVI	0.84	0.54-0.96	0.77	0.38-0.93
E' septal	0.77	0.36-0.93	0.74	0.32-0.92
S' septal	0.67	0.18-0.90	0.64	0.13-0.88
E' lateral	0.97	0.90-0.99	0.91	0.72-0.97
S' lateral	0.89	0.66-0.96	0.85	0.56-0.95
Abreviaturas: E': velocidad diastólica precoz del anillo mitral; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IC: índice de confianza; S': velocidad sistólica del anillo mitral.				

En cuanto a la concordancia intra e interobservador los valores de la media de las diferencias usando el método de Bland and Altman fueron para la medición de la FEVI 0.9 (95%IC -0.44-2.26) y 1.09 (95%IC 0.74- 2.93) respectivamente. Para las mediciones de los parámetros de Doppler tisular pulsado fueron respectivamente: para E' septal 0.23 (95%IC -0.88-1.34) y 0.18 (95%IC 0.96-1.33), para S' septal -0.08 (95%IC -0.66-0.50) y -0.15 (95%IC -0.73-0.42), para E' lateral -0.20 (95%IC -0.73- 0.32) y -0.76 (95%IC -1.59-0.06), para S' lateral -0.20 (95%IC -0.73-0.33) y -0.47 (95%IC -1.22-0.27).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

A pesar de los beneficios de las antraciclinas en el tratamiento del cáncer de mama, su cardiotoxicidad constituye una limitación en su uso. Por tanto, su diagnóstico precoz siguen siendo una preocupación importante y sigue constituyendo un reto todavía no resuelto. Existen escasos datos procedentes de estudios prospectivos sobre la cardiotoxicidad por antraciclinas en el contexto actual, caracterizado por el uso de una definición contemporánea de cardiotoxicidad, unos regímenes que incluyen dosis más bajas de antraciclinas y una evaluación cardiológica inicial destinada a descartar cardiopatía subyacente.

La principal fortaleza de este estudio es su carácter prospectivo, que se ha llevado a cabo en pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento con antraciclinas a las dosis usadas en los protocolos actuales, y un seguimiento de $52 \pm 8,2$ meses.

Los resultados más relevantes del estudio son que:

- la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo por antraciclinas en los pacientes tratados por cáncer de mama es alta, 16,5% a 4,5 años.
- La aparición de cardiotoxicidad es mayoritariamente tardía, observada después del primer año después de la finalización de la quimioterapia. Este hecho sugiere valorar la recomendación de un seguimiento a más largo plazo.
- En la mayoría de los casos la presentación fue subclínica.
- Por último es también reseñable que el único factor predictor de cardiotoxicidad a largo plazo de fue el desarrollo de disfunción diastólica de forma precoz, durante el primer año.

A diferencia de otros estudios, los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y taquiquismo) no demostraron asociarse con el desarrollo de cardiotoxicidad a largo plazo. Tampoco la dosis de

quimioterapia administrada o a la radioterapia en hemitórax izquierdo se asociaron con cardiotoxicidad. Ninguno de los biomarcadores resultó predictor de cardiotoxicidad a largo plazo, ni tampoco el descenso del SLG.

5.1. INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS A LARGO PLAZO

Nuestro estudio muestra que la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo secundaria a antraciclina es alta, 16.5% a 4.5 años, y su aparición es tardía, observada después del primer año después de la finalización de la quimioterapia. Catorce de nuestros 85 pacientes desarrollaron cardiotoxicidad por antraciclina, de los cuales solo uno desarrolló insuficiencia cardíaca clínica, un paciente sufrió una muerte cardíaca súbita y 12 pacientes presentaron disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática.

En comparación con el último documento de posicionamiento de la Sociedad Europea de Cardiología sobre tratamientos en el cáncer y toxicidad cardiovascular(13) (J.L. Zamorano y col.), que muestra una incidencia de cardiotoxicidad que va desde 5%, cuando se alcanza una dosis acumulada de 400 mg/m², hasta 48% con dosis de 700 mg/m² (incluyendo cardiotoxicidad sintomática y subclínica), la incidencia es menor en nuestra cohorte.

En estudios previos retrospectivos, como el de Von Hoff y colaboradores (27) la incidencia de insuficiencia cardíaca para dosis menores de 400 mg/m² era del 3%. En el estudio retrospectivo de Swain y colaboradores (32) con 630 pacientes incluidos, la incidencia de disfunción ventricular izquierda con dosis similares a las de nuestro estudio fue del 7.8-8.8%, pero con dosis de 550 mg/m² aumentaba hasta un 26%, y con dosis de 700 mg/m² aumentaba de forma exponencial hasta el 48% (21, 24) (incluyendo la cardiotoxicidad sintomática y subclínica). En la tabla 12 mostramos la comparación de los principales estudios con nuestros resultados.

Un estudio prospectivo de Cardinale et al mostró una incidencia de cardiotoxicidad del 9% en 5 años (37), que es menor que la observada en nuestro estudio; se podría explicar

por el uso de una definición diferente de cardiotoxicidad (disminución de la FEVI >10 puntos absolutos y <50%).

Hay una cierta variabilidad en la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo en los diferentes estudios. Estas variaciones se pueden explicar, en parte, por la diferente prevalencia de factores de riesgo de cardiotoxicidad de las poblaciones estudiadas, por los diversos periodos de seguimiento de los estudios y las diferentes definiciones de cardiotoxicidad empleadas.

Algunos datos anteriores mostraron que la cardiotoxicidad se produce en casi todos los casos en el primer año después del final del tratamiento (37). Nuestros datos, sin embargo, indican que una monitorización limitada al primer año no detectaría la mayoría de los casos de cardiotoxicidad. Pudimos evidenciar una disminución progresiva de la FEVI en la cohorte que fue más pronunciada en las últimas visitas y podría reflejar una disminución continua a largo plazo. En un estudio retrospectivo, Van Dalen y colaboradores (164) describen que el riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con antraciclinas durante la infancia aumenta con el tiempo (el 2% a los 2 años de seguimiento y el 5,5% a los 20 años). En los pacientes tratados con dosis superiores a 300mg/m² el aumento era casi del 10% (explicar mejor, supongo que lo que se explica es que en los pacientes tratados con dosis superiores a 300mg/m² la incidencia de insuficiencia caca 20 años era del 10%). El aumento de la incidencia de cardiotoxicidad con el tiempo de seguimiento también se ha descrito en otros estudios con diseño similar (165,166) al nuestro. Por lo tanto, en base a estos hallazgos sería aconsejable un seguimiento a más largo plazo.

Otro hallazgo importante es que la presentación de cardiotoxicidad fue principalmente subclínica. Con respecto a la cardiotoxicidad subclínica, (disfunción ventricular izquierda asintomática), una revisión sistemática (167) describe una amplia variación en la incidencia a largo plazo entre diferentes estudios. Las incidencias oscilan entre el 0% y el 57% en los 25 estudios incluidos. Las diferencias en las dosis de antraciclinas entre los

estudios pueden explicar en parte la amplia variación en la incidencia de cardiotoxicidad subclínica.

Gran parte de estos estudios que describen la presencia de cardiotoxicidad a largo plazo presentan algunas limitaciones, como un diseño retrospectivo, sesgos de selección y un número reducido de pacientes. Por este motivo, algunos autores consideran que la clasificación de los tipos de cardiotoxicidad por antraciclinas es artificial y que, en realidad, el daño cardíaco empieza con las primeras dosis de antraciclina y va progresando con el paso del tiempo. En este sentido, la cardiotoxicidad tardía, sería el reflejo de una lesión precoz no diagnosticada o detectada durante el primer año tras finalizar el tratamiento (168).

También debemos considerar los datos de grandes ensayos clínicos con trastuzumab en tratamiento adyuvante (4, 50, 54, 182), con poblaciones de pacientes y dosis más similares a las de nuestro estudio (Tabla 13) y un seguimiento medio de 12 meses en la mayoría de ellos. En estos estudios, en los brazos de tratamiento con antraciclinas sola (sin trastuzumab asociado), la incidencia de insuficiencia cardíaca clínica varió entre 0,06% y 2,03% y la de disfunción ventricular izquierda (asintomática) entre 2,2% y 17%, datos concordantes con los de nuestro estudio.

Tabla 13.- COMPARACIÓN INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD EN LOS GRUPOS TRATADOS CON ANTRACICLINAS Y TRASTUZUMAB

ESTUDIO	PROTOCOLOS QT	ICC	DSVI
Nuestro estudio	AC+T (65%) FEC (35%)	1.2 %	15 %
CM METASTÁSICO⁴⁷	AC +TH	16 %	27 %
NSABP B-31⁵⁴	AC+T+H	4 %	34 %
NCCTG N9831⁵¹	AC+T+H	3 %	5.8-10.4
HERA⁵⁰	QT+H(94%antraciclinas)	2 %	7 %
BCIRG-0063⁵²	AC+D+H	2 %	19 %

Abreviaturas: A, adriamicina o doxorubicina; BCIRG-0063, Breast Cancer International Research Group; C, ciclofosfamida; CM, cancer de mama; D, docetaxel; DSVI, disfunción sistólica ventricular izquierda; H, herceptin (trastuzumab); HERA, Herceptin Adjuvan Trial Study; ICC, insuficiencia cardiaca; NCCTG N9831, North Central Cancer Treatment Group trial N9831; NSABP B-31, National Surgical Adjuvan Breast and Bowel Project Trial B-31; QT, quimioterapia; T, taxol; TH, trastuzumab; FEC: fluoracilo+epirubicina+ciclofosfamida.

Los datos procedentes de los ensayos del trastuzumab de la década del 2000 con protocolos similares a los actuales nos muestran que en los brazos de tratamiento de antraciclinas más trastuzumab, la toxicidad aumentaba claramente con incidencias de insuficiencia cardiaca del 1.7 al 4.1% y de disfunción ventricular izquierda del 7.1 al 34%. Globalmente, la incidencia tanto de disfunción sistólica asintomática como de insuficiencia cardiaca son comparables a los de nuestro estudio.

Con respecto a la población general, no hay diferencias reseñables en la distribución de los factores de riesgo cardiovascular o en la prevalencia de obesidad. Si hacemos la

comparación con los ensayos clínicos más recientes con trastuzumab en los que se dispone de dicha información, tanto la edad como la prevalencia de factores de riesgo para desarrollo de cardiotoxicidad fueron similares a la de nuestra población (incluso la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es algo mayor en nuestra población de pacientes).

En resumen, cuando comparamos los datos de nuestro estudio con los de otros estudios publicados, vemos una incidencia alta de cardiotoxicidad a largo plazo, en la mayoría de los casos tardía (después del primer año) y subclínica. Además evidenciamos una disminución progresiva de la FEVI, más pronunciada en las últimas visitas, que sugeriría prolongar el seguimiento de estos pacientes a más largo plazo.

5.2. PREDICTORES DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS A LARGO PLAZO

Con respecto a las variables clínicas, ni la edad, el IMC, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, ni otras variables clínicas como la radioterapia del hemitórax izquierdo o el mediastino, la dosis total de antraciclínicos o el régimen de quimioterapia fueron predictores independientes de cardiotoxicidad por antraciclínicos. De las variables ecocardiográficas, el desarrollo de la disfunción diastólica durante el primer año fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la cardiotoxicidad por antraciclínicos a largo plazo.

5.2.1. VARIABLES CLÍNICAS

Estudios previos han encontrado que la HTA (169) y la radioterapia (170, 171) son predictores independientes de cardiotoxicidad por antraciclínicos. La edad es otro factor de riesgo clínico estudiado previamente y establecido (172,173) para la cardiotoxicidad por antraciclínicos. En nuestro estudio no pudimos confirmar que exista asociación entre estas variables y el desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclínicos. Algunos autores también han encontrado que el sobrepeso/obesidad se asocia con el desarrollo de

cardiotoxicidad por antraciclinas (174,175). Tampoco encontramos dicha asociación en nuestro estudio. No obstante, la prevalencia de algunos de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión y el tabaquismo, fue más alta en los pacientes con cardiotoxicidad, mostrando una tendencia que no fue significativa, probablemente debido al bajo número de pacientes de la muestra. No sabemos si un estudio de tamaño mayor hubiera puesto de manifiesto diferencias estadísticamente significativas.

5.2.2. DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

El desarrollo de disfunción diastólica durante el primer año fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la cardiotoxicidad por antraciclinas a largo plazo. Se ha demostrado que en diversas situaciones la aparición de disfunción diastólica precede a la disfunción sistólica (cardiotoxicidad establecida), como es el caso de la cardiopatía isquémica o de la cardiopatía hipertensiva (100,101). Por tanto, parece lógico pensar que el mecanismo subyacente puede ser similar en la miocardiopatía por antraciclinas. Las antraciclinas producen un daño en el miocardio cuyo resultado final es la necrosis y la fibrosis miocárdica, de forma parecida a lo que ocurre en otras patologías como la cardiopatía isquémica, las miocarditis o la cardiopatía hipertensiva, en las cuales el desarrollo de disfunción diastólica ha resultado útil como predictor pronóstico y para guiar el tratamiento (100). Stoddard MF (101) y col estudiaron prospectivamente 26 pacientes antes de recibir quimioterapia y 3 semanas después de quimioterapia con doxorubicina. En 9 pacientes que desarrollaron disfunción sistólica inducida por doxorubicina, el tiempo de relajación isovolumétrica fue prolongado después de una dosis acumulativa de doxorubicina de 100 a 120 mg / m², y esta prolongación precedió a una disminución significativa en la fracción de eyección. Concluyeron que la disfunción sistólica inducida por doxorubicina se puede predecir de forma fiable por la prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica derivado de Doppler.

Con la evidencia de estudios previos y los resultados de este estudio, parece razonable utilizar el desarrollo de disfunción diastólica como predictor y método de diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad por antraciclinas. Se trata de un método sencillo, accesible y que utilizan el 100% de los departamentos de ecocardiografía y que permite detectar

pacientes de alto riesgo candidatos a un seguimiento más estrecho y probablemente evitar seguimientos innecesarios en pacientes de bajo riesgo. Estudios específicos cuyo objetivo fuera estudiar la utilidad de la evaluación de disfunción diastólica parecen necesarios para disponer de información para planificar el seguimiento de estos pacientes

5.2.3. DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA (STRAIN)

Varios estudios recientes han demostrado el valor de los parámetros de deformación para la detección precoz de la disfunción del VI secundaria al tratamiento del cáncer con antraciclinas (176). De acuerdo con estos estudios, el estudio de la deformación miocárdica, en concreto del strain longitudinal global (SLG) predice con precisión una disminución posterior de la fracción de eyección ventricular izquierda (80, 177). Una reducción del SLG del 15% desde el inicio se considera anormal y constituye un marcador de disfunción subclínica temprana del ventrículo izquierdo. Sawaya y cols (80) evaluaron prospectivamente 81 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas seguidas de taxanos y trastuzumab; las pacientes fueron evaluadas antes de la quimioterapia, al finalizar el tratamiento con antraciclinas, y cada 3 meses posteriormente hasta el final del tratamiento con trastuzumab, durante 15 meses. Se calcularon la FEVI, el strain longitudinal global, radial y circunferencial del miocardio. En total 26 pacientes desarrollaron cardiotoxicidad. La deformación miocárdica expresada como strain longitudinal global al finalizar el tratamiento con antraciclinas predijo el posterior desarrollo de cardiotoxicidad. Se objetivó que todas las pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad cardiaca en el seguimiento, tenían un valor de strain longitudinal global <19% al finalizar el tratamiento con antraciclinas; por tanto, este parámetro sería de gran utilidad para detectar pacientes con alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Por su parte, Negishi y cols (177) estudiaron prospectivamente 81 mujeres que recibieron trastuzumab, 37 de las cuales recibieron antraciclinas concurrentes. Evaluaron los índices de deformación miocárdica (strain longitudinal global), tasa de deformación sistólica máxima longitudinal global [GLSR-S] y tasa de deformación diastólica longitudinal global [GLSR-E]), que se midieron al inicio y a los 6 y 12 meses. En los 24 pacientes que posteriormente desarrollaron cardiotoxicidad, los índices de

deformación del miocardio disminuyeron a los 6 meses (strain longitudinal global, $P < 0,001$, GLSR-S, $P = 0,009$, GLSR-E, $P = 0,002$ frente al valor inicial). El predictor más fuerte de cardiotoxicidad fue la reducción del valor del strain longitudinal global; el punto de corte óptimo fue una reducción del 11% (intervalo de confianza del 95%, 8,3% -14,6%). Los autores concluyeron que el strain longitudinal global es un predictor temprano independiente de posteriores reducciones de la FEVI.

Los resultados de nuestro estudio son concordantes con los publicados en la literatura. En nuestro estudio, el grupo CTA + muestra una disminución no significativa en SLG desde la visita inicial hasta la visita 2 (3 meses después de la última dosis de quimioterapia con antraciclina) de 2.59 ± 2.8 mientras que el grupo CTA- solo muestra una disminución de 1.46 ± 3.6 (valor p 0.35). También existen diferencias significativas en la disminución de SLG desde la visita inicial hasta la visita 3 (9 meses después de la última dosis de quimioterapia con antraciclina) entre el grupo CTA + muestra una disminución de 3.6 ± 3.21 frente al grupo CTA- solo muestra una disminución de $1.41 \pm 3,6$ (valor p 0,04). Nuestro estudio muestra una mayor caída del SLG en el grupo que va a desarrollar cardiotoxicidad en el futuro, lo cual va en la línea de estudios previos.

5.2.4. BIOMARCADORES

En nuestro estudio la elevación de ninguno de los biomarcadores analizados, hsTnT, NTproBNP ni H-FABP, fueron predictores de cardiotoxicidad a largo plazo. Según el consenso de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología en cardio-oncología (13), el uso de biomarcadores cardíacos durante la quimioterapia cardiotóxica se puede considerar para detectar una lesión cardíaca temprana. El desafío con los datos publicados disponibles es seleccionar el momento óptimo para la evaluación de los mismos, concretar la definición del límite superior de la normalidad para una prueba específica, caracterizar el uso de diferentes técnicas de laboratorio, así como saber la actitud a seguir en caso de un resultado anormal (178,179). Existen datos discordantes y actualmente no hay evidencia clara para interrumpir la quimioterapia basadas en un nuevo resultado anormal de un biomarcador cardíaco. Sin embargo, un resultado de biomarcador anormal es sugestivo de un mayor riesgo de cardiotoxicidad y puede

permitir detectar a aquellos pacientes de alto riesgo y candidatos a seguimiento más estrecho.

Troponinas

Las troponinas son los biomarcadores con una evidencia más robusta en cuanto a su utilidad para el diagnóstico precoz de la miocardiopatía secundaria a quimioterápicos, sobre todo a antraciclinas y trastuzumab. Cardinale y cols (131) incluyeron en un estudio 703 pacientes con cáncer, con medición de TnI poco después de la quimioterapia y 1 mes después y un seguimiento prolongado, de más de 3 años. Concluyeron que el aumento persistente (en las 2 determinaciones) de troponina I predijo el desarrollo de eventos cardíacos posteriores en pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (mayoritariamente tratados con antraciclinas). Un estudio posterior de Sawaya y cols (80), en el que se incluyeron de forma prospectiva 81 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas seguidas de taxanos y trastuzumab, se midieron la troponina I ultrasensible, el NTproBNP o la porción amino terminal del péptido natriurético B y el miembro de la familia de la interleucina (ST2), antes de la quimioterapia, al finalizar el tratamiento con antraciclinas, y cada 3 meses posteriormente durante 15 meses. En dicho estudio, la troponina I ultrasensible no fue un predictor independiente de cardiotoxicidad posterior, pero su medición combinada con la medición del strain longitudinal global aumentó la sensibilidad de los biomarcadores. No se observaron asociaciones significativas entre la FEVI y el ST2.

En nuestro estudio, como se observa en la tabla 11, se producía una elevación significativa de la TnT media por encima del valor superior de normalidad ya en la primera visita de seguimiento (previa al último ciclo de antraciclinas) y también en la segunda visita (3 meses después del último ciclo de antraciclinas). Posteriormente seguía elevada de forma significativa con respecto al valor basal pero por debajo del límite superior de la normalidad. No encontramos correlación entre el valor de la hsTnT en la visita 1 o su incremento respecto al valor basal y el cambio (disminución) de la FEVI por Simpsons o el valor de FEVI final, ni con el desarrollo de cardiotoxicidad. Encontramos un aumento mayor en el grupo CTA+ comparado con el grupo CTA- a partir

de la visita 1, que no es significativo y que se mantiene en el resto de las visitas. En nuestro estudio las determinaciones de biomarcadores se realizaron aprovechando las extracciones analíticas rutinarias de las pacientes para evitar molestias a las mismas y la determinación de la visita 1 que es la más próxima a un ciclo de quimioterapia con antraciclinas se hacía a los 20 días del ciclo previo, la de la visita 2 era a los 3 meses y la visita 3 a los 9 meses. Cuando comparamos nuestros datos con las determinaciones obtenidas antes de los ciclos, con los comentados previamente, observamos que en la totalidad de los estudios previos se realizan las determinaciones en los días inmediatamente posteriores a los ciclos y creemos que en ese hecho puede estar la causa de que no hayamos reproducido los hallazgos de estudios previos. Recientemente se ha publicado un estudio (127) en 555 pacientes con cáncer en el que se observaron elevaciones basales (previas a cualquier tratamiento de QT) de varios biomarcadores incluyendo la TnT y el NTproBNP y que dicha elevación se asociaban claramente a un peor pronóstico. Los autores sugieren que estas elevaciones pueden representar un daño miocárdico subclínico que de alguna forma se relacione a una peor evolución y a progresión de la enfermedad tumoral.

Péptidos natriuréticos

El uso del péptido natriurético de tipo B (BNP) y del NT-proBNP para detectar la insuficiencia cardiaca está ampliamente establecido, e incluso niveles muy bajos pueden identificar a pacientes de alto riesgo y guiar la terapia (180). No obstante, en el contexto de la quimioterapia, los datos publicados son claramente menos sólidos y el valor de los péptidos natriuréticos para la identificación de pacientes de alto riesgo para desarrollar cardiotoxicidad no está establecida (181). Tampoco está claro el momento óptimo de medición de los niveles en función de la quimioterapia empleada así como el límite superior que se puede considerar normal. En una cohorte de 52 pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia, se observaron niveles persistentemente elevados de NTproBNP en el 33% de los pacientes a las 72 horas de tratamiento. Esta elevación se asoció fuertemente con el desarrollo de disfunción sistólica y disfunción diastólica; por el contrario, aquellos con elevaciones transitorias o sin elevación no mostraron cambios significativos en la FEVI durante los 12 meses de seguimiento (143). También, en dos

cohortes de pacientes en los que los niveles de TnT fueron predictivos de toxicidad cardíaca, los péptidos natriuréticos así mismo lo fueron (146,147). Otros estudios en pacientes tratados con antraciclinas seguido de trastuzumab mostraron que los niveles de NTproBNP medidos en el momento de la finalización del tratamiento con antraciclinas y a los tres meses no fueron predictivos de toxicidad cardíaca a diferencia de lo que ocurrió con los niveles de troponinas (80,83).

Estos resultados, al igual que los resultados de nuestro estudio, se pueden explicar, al menos en parte, por la dificultad de interpretar los niveles de NTproBNP usando diferentes métodos de laboratorio, distintos momentos de medición y valores de corte (148). En nuestro estudio los resultados no fueron positivos en cuanto a la potencial utilidad de las concentraciones de NTproBNP para la monitorización cardíaca de estos pacientes, mostrando únicamente una mayor elevación en el grupo que desarrolló carditoxicidad pero sin llegar a ser significativa.

Proteína transportadora de ácidos grasos

Disponemos de poca información sobre el valor de la H-FABP y su relación con la cardiotoxicidad por antraciclinas. Se trata de un biomarcador que se ha desarrollado y aplicado en el diagnóstico de síndrome coronario agudo y en este contexto tiene una dinámica con elevación muy precoz tras el evento, valores pico a las 6 horas y normalización de los mismos a las 24-36 horas. Sin embargo, también se ha estudiado en pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca y, en este contexto, se han visto elevaciones más mantenidas y persistentes que se han interpretado como expresión de daño miocárdico en evolución. En diversos estudios se ha evidenciado que valores elevados de este biomarcador en una situación clínica estable tiene un valor pronóstico como predictor de eventos cardíacos futuros (154-156). En estudios previos en los que se evaluaba el valor predictivo de la H-FABP, los niveles más altos de H-FABP dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento predecían una disfunción cardíaca posterior definida como una FEVI menor o igual al 50% (159). Sin embargo, la H-FABP no pareció ser útil para detectar o monitorizar daño cardíaco subclínico en estos pacientes (160). Por tanto, de nuevo existen datos discordantes con respecto al valor de

la H-FABP en el diagnóstico precoz y como marcador pronóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas.

En nuestro estudio las determinaciones no se hicieron inmediatamente tras el ciclo sino coincidiendo con las analíticas rutinarias del paciente, y no se objetivó una diferencia significativa entre grupos. De nuevo, el momento de la recolección de muestras de sangre puede haber influido en nuestros resultados, que no hayamos obtenidos valores más elevados ni diferencias significativas entre grupos.

5.3. LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta varias limitaciones:

- Se trata de un estudio observacional realizado en un solo centro y con una población concreta de pacientes atendidas en un Hospital General del suroeste de Madrid. La aplicabilidad a otras poblaciones necesitaría otros estudios.
- Los análisis ecocardiográficos, el diagnóstico de presencia de disfunción diastólica o no y el análisis de la deformación miocárdica se hicieron por un cardiólogo experto en ecocardiografía, en un segundo tiempo y ciego a los datos clínicos de los pacientes. Se testó la variabilidad intra e interobservador con resultados aceptables y comparables a los de otros estudios unicéntricos, sin embargo no podemos excluir cierto grado de sesgo en estos resultados.
- El análisis ecocardiográfico en muchas ocasiones se encontraba muy limitado por la calidad de las imágenes, dependiente de la ventana acústica de las pacientes.
- Las muestras analíticas se adaptaron a las visitas programadas de las pacientes para evitarlas molestias innecesarias y también porque los datos que teníamos cuando se diseñó el estudio sobre todo referentes al NTproBNP es que en los periodos inmediatamente posteriores a los ciclos por la cardiotoxicidad aguda podría existir una elevación transitoria de estos biomarcadores de dudosa

significación clínica y que podrían sesgar el valor de los resultados. Por ambos motivos no se realizaron extracciones inmediatamente tras los ciclos y esto ha podido limitar la capacidad del estudio para detectar valores pico y su posible papel como biomarcadores útiles para la monitorización y el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad a largo plazo por antraciclinas.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo por antraciclinas en los pacientes tratados por cáncer de mama es alta (16,5% a 4,5 años), y ocurre en la mayoría de los casos de forma tardía, después del primer año tras la finalización de la quimioterapia. Esto podría hacer recomendable un seguimiento a más largo plazo de este tipo de pacientes.
2. La mayoría de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad fue subclínica. Solo un paciente desarrolló insuficiencia cardíaca clínica, otro paciente sufrió una muerte cardíaca súbita y 12 pacientes presentaron disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática.
3. El desarrollo de la disfunción diastólica durante el primer año fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la cardiotoxicidad por antraciclinas a largo plazo.
4. No se evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad por antraciclinas a largo plazo y los que no lo hicieron en la edad, la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitas, hiperlipidemias y tabaquismo) ni en otras variables que pudieran potencialmente relacionarse con cardiotoxicidad como la dosis de antraciclinas, el protocolo de quimioterapia o la radioterapia sobre el hemitórax izquierdo.
5. El descenso del SLG en la visita 3 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que desarrolló cardiotoxicidad frente al que no la desarrolló.
6. Ninguno de los biomarcadores analizados (hsTnT, NTproBNP ni H-FABP) fueron predictores independientes del desarrollo de cardiotoxicidad relacionada con antraciclinas. Por lo tanto, ninguno de ellos fueron útiles para el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad a largo plazo por antraciclinas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Sidney Farber, M.D.[†], Louis K. Diamond, M.D.[‡], Robert D. Mercer, et al. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238:787-793.
2. Álvarez-Hernández C, Brusint B, Vich P, et al. Update of breast cancer in primary care (IV/V). *Semergen*. 2015 Jan-Feb;41(1):34-47.
3. Instituto Nacional del Cáncer. [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page1). Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page1>
4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Regímenes con trastuzumab para el cáncer de mama temprano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD006243.
5. Higgins MJ, Baselga J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest*. 2011;121:3797---803.
6. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:633---40.
7. Baselga J, Cortés J, Kim S. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109.
8. Khosravi Shahi P1, Izarzugaza Perón Y, Encinas García S, et al. Adjuvant treatment of operable breast cancer. *An Med Interna* 2008 Jan;25(1):36-40.
9. Jemal A, Tiwani RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
10. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879.
11. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.

12. Oncology (Williston Park) 2014;28:482–490.
13. J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodríguez Muñoz. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.*, 37 (2016), pp. 2768-2801.
14. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiotoxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749–2763.
15. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–1582.
16. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:168–174.
17. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail* 2013;1:72–78.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–1717.
19. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159–3165.
20. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084.
21. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, et al. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823–832.

22. Doroshow JH. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res* 1983;43:4543–4551.
23. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639–1642.
24. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47–58.
25. Sawyer DB, Peng X, Chen B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:105–113.
26. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672 –1677.
27. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710 – 717.
28. Ainger LE, Bushore J, Johnson WW, Ito J. Daunomycin: a cardiotoxic agent. *J Natl Med Assoc* 1971 Jul;63(4):261-267.
29. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973 Aug;32(2):302-314.
30. Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979 May;63(5):827-834.
31. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL,Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979 Nov;91(5):710-717.
32. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003 Jun 1;97(11):2869-2879.

33. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V, et al.
Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006 Apr;17(4):614-622.
34. Lopez M, Contegiacomo A, Vici P, Dello Ioio C, Di Lauro L, Pagliarulo C, et al. A prospective randomized trial of doxorubicin versus idarubicin in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer* 1989 Dec 15;64(12):2431-2436.
35. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978 Jun;62(6):865-872.
36. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer* 1967 Mar;20(3):333-353.
37. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981 –1988.
38. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213 –220.
39. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287 – 1306.
40. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394 –402.
41. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R.
Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.

42. Schechter AL, Hung MC, Vaidyanathan L, Weinberg RA, Yang-Feng TL, Francke U, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* 1985 Sep 6;229(4717):976-978.
43. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 Jan 9;235(4785):177-182.
44. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989 May 12;244(4905):707-712.
45. Sato JD, Kawamoto T, Le AD, Mendelsohn J, Polikoff J, Sato GH. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983 Dec;1(5):511-529.
46. Lewis GD, Figari I, Fendly B, Wong WL, Carter P, Gorman C, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 1993 Sep;37(4):255-263.
47. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 Mar 15;344(11):783-792.
48. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002 Mar 1;20(5):1215-1221.
49. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004 Jan 15;22(2):322-329.
50. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1659-1672.

51. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1673-1684.
52. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011 Oct 6;365(14):1273-1283.
53. Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1734-1736.
54. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007 Sep 1;25(25):3859-3865.
55. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006 Sep 1;24(25):4107-4115.
56. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005 May 1;23(13):2900-2902.
57. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995 Nov 23;378(6555):394-398.
58. Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006 Feb 23;354(8):789-790.
59. Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002 May;8(5):459-465.
60. de Korte MA, de Vries EG, Lub-de Hooge MN, Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. ¹¹¹Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during

- heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer* 2007 Sep;43(14):2046-2051.
61. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010 Sep-Oct;53(2):94-104.
 62. J.C. Plana, M. Galderisi, A. Barac. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr.*, 27 (2014), pp. 911-939.
 63. S.A. Virani, S. Dent, C. Brezden-Masley. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol.*, 32 (2016), pp. 831-841
 64. D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.*, 131 (2015), pp. 1981-1988
 65. T. López-Fernández, A. Martín García, A. Santaballa Beltrán. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol.*, 70 (2017), pp. 474-486.
 66. T. López-Fernández, P. Thavendiranathan. Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies. *Rev Esp Cardiol.*, 70 (2017), pp. 487-495.
 67. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J.* 1997;18:507–513.
 68. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1–39

69. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:77–84.
70. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1080–1090.
71. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47 –58.
72. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young* 2015;25(Suppl 2):107 –116
73. Drafts BC, Twomley KM, D’Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877 –885.
74. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:105 –113.
75. Thavendiranathan P., F. Poulin, K.D. Lim, J.C. Plana, A. Woo, T.H. Marwick. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. A systematic review. *J Am Coll Cardiol.*, 63 (2014), pp. 2751-2760.
76. SUTHERLAND GR, HATLE L, CLAUS P, D’HOOGE J, BIJNENS BH. Doppler Myocardial Imaging. A textbook. Hasselt, Belgium: BSWK; 2006.
77. BRUTSAERT DL. Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's loveaffair with time. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:157-81.

78. MIGNOT A, DONAL E, ZAROUÏ A, REANT P, SALEM A, HAMON C, et al. A Global Longitudinal Strain as a Major Predictor of Cardiac Events in Patients with Depressed Left Ventricular Function: A Multicenter Study. *J Am Soc Echocardiography* 2010;23:1019-24.

79. N. Mousavi, T.C. Tan, M. Ali, E.F. Halpern, L. Wang, M. Scherrer-Crosbie. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 977-984.

80. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.*, 107 (2011), pp. 1375-1380

81. K.E. Farsalinos, A.M. Daraban, S. Unlü, J.D. Thomas, L.P. Badano, J.U. Voigt. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors. The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.*, 28 (2015), pp. 1171-1181.

82. M. Nolan, J.C. Plana, P. Thavendiranathan, J.D. Thomas, L.P. Badan, J.U. Voigt. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol.* (2016), pp. 336-345.

83. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.*, 5 (2012), pp. 596-603.

84. K. Negishi, T. Negishi, J.L. Hare, B.A. Haluska, J.C. Plana, T.H. Marwick. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.*, 26 (2013), pp. 493-498.

85. Rhea, Isaac B. et al. Incremental Prognostic Value of Echocardiographic Strain and Its Association With Mortality in Cancer Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography* , Volume 28 , Issue 6 , 667 – 673.
86. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.*, 107 (2011), pp. 1375-1380
87. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.*, 5 (2012), pp. 596-603.
88. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.*, 5 (2012), pp. 596-603.
89. C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the ACC Foundation/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 62 (2013), pp. e147-e239.
90. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D’hooge J, Bijmens B, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20: 1351-8.
91. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010;96:1137-41.
92. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin’s lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:472-7

93. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol* 2014.
94. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012;76: 2623-32.
95. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard RH, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* 2008;29:2014-23.
96. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb 23. doi: 10.1093/ehjci/jeu018.
97. K.E. Farsalinos, A.M. Daraban, S. Unlü, J.D. Thomas, L.P. Badano, J.U. Voigt. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors. The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.*, 28 (2015), pp. 1171-1181.
98. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.*, 5 (2012), pp. 596-603. C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the ACC Foundation/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 62 (2013), pp. e147-e239.
99. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994 Dec;90(6):2772-2779.

100. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JJ, Yoran C, Frater RW, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986 Jul;74(1):187-196.
101. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9.
102. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989 Jul;118(1):92-98.
103. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992 Jul;20(1):62-69.
104. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Concomitant impairment of left ventricular systolic and diastolic function during doxorubicin therapy: a prospective radionuclide triculographic and echocardiographic study. *Leuk Lymphoma* 2002 Sep;43(9):1807-1811.
105. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998 Oct;32(4):865-875.
106. Mishiro Y, Oki T, Yamada H, Wakatsuki T, Ito S. Evaluation of left ventricular contraction abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy with the use of pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Nov;12(11):913-920.
107. Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996 May;131(5):982-987.

108. Ohte N, Narita H, Hashimoto T, Hayano J, Akita S, Kurokawa K. Differentiation of abnormal relaxation pattern with aging from abnormal relaxation pattern with coronary artery disease in transmitral flow with the use of tissue Doppler imaging of the mitral annulus. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Aug;12(8):629-635
109. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997 Nov 15;30(6):1527-1533.
110. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J,3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996 May 1;77(11):979-984.
111. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998 Oct;32(4):865-875.
112. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006 Mar;7(2):141-146.
113. Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R, Commerci G, Abbate A, Loperfido F, et al. Assessment of left ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler imaging to detect subclinical cardiomyopathy early after anthracycline therapy. *Minerva Cardioangiol* 2007 Dec;55(6):711-720.
114. Nagy AC, Cserep Z, Tolnay E, Nagykálnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res* 2008 Mar;14(1):69-77.
115. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90:1214-6.

116. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001;87:1120-2. A9
117. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:1279-81. A9.
118. Rohde LE, Baldi A, Weber C, Geib G, Mazzotti NG, Fiorentini M, et al. Tei index in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. *Diagnosis of adriamycin cardiotoxicity. Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:185-91.
119. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torromeo C. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. *Congest Heart Fail* 2012;18:217-21.
120. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96:701-7.
121. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896 –908.
122. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, et al. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol* 2014;4:277.

123. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107(9):1375-80.
124. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin Biochem* 2015;48(4-5):223-35.
125. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105(11):1663-8.
126. James L. Januzzi Jr, Gerasimos Filippatos, et al. Troponin Elevation in Patients With Heart Failure: On Behalf of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* (2012) 33 (18): 2265-2271.
127. Pavo N, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cáncer and their association with all-cause mortality *Heart* 2015; 101:1874–1880.
128. Seino Y, Tomita Y, Nagai Y et al. Cardioprotective effects of ACE inhibitor (Cilazapril) on adriamycin cardiotoxicity in spontaneous hypertensive rats. *Circulation* 1993;88:I-633.
129. Koh E, Nakamura T, Takahashi H. Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circ J* 2004 Feb;68(2):163-167.
130. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997 Oct 21;96(8):2641-2648.
131. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004 Jun 8;109(22):2749-2754

132. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005 May;16(5):798-804.
133. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010 Sep 1;28(25):3910-3916.
134. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006 Dec 5;114(23):2474-2481.
135. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200,
136. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002 Jul 18;347(3):161-167.
137. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jun 1;37(7):1781-1787.
138. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001 Oct 4;345(14):1014-1021.

139. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002 Sep 11;288(10):1252-1259.
140. Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The role of biomarkers in decreasing risk of cardiac toxicity after cancer therapy. *Biomark Cancer*. 2016;8:39–45.
141. Gimeno E, Gomez M, Gonzalez JR, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res*. 2011;35(6): 715–720.
142. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem*. 2005;51(8):1405–1410.
143. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracyclineinduced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(5):318–326
144. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042–1049
145. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):562–569.
146. Mornos C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):601–607

147. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008; 130(5):688–695.
148. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999 Feb;62(2):135-141.
149. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008 May;97(5):318-326.
150. Chan CP, Rainer TH. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv Clin Chem*. 2013;59:23-63.
151. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2011; 412:1279-96.
152. Dekker MS, Mosters A, van't Hof AW, Hoes AW. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart*. 2010; 96:1001-1010.
153. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008 Dec;29(23):2843-2850.
154. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, et al. Cardiac sympathetic denervation and ongoing myocardial damage for prognosis in early stages of heart failure. *J Card Fail* 2007 Feb;13(1):34-41.
155. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takahashi T, Okuyama H, Takabatake N, et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ J* 2005 Aug;69(8):922-927.

156. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 2007 Mar;13(2):120-127.
157. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999 Feb;62(2):135-141.
158. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008 May;97(5):318-326.
159. Chan CP, Rainer TH. Pathophysiological roles and clinical importance of biomarkers in acute coronary syndrome. *Adv Clin Chem*. 2013;59:23-63.
160. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2011; 412:1279-96.
161. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991 Sep;9(9):1704-1712.
162. Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;114:438–44.
163. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
164. Van Dalen EC, Van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. 2006;42:3191–8.

165. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilm's tumor: A report from the national Wilm's tumor study group. *J Clin Oncol*. 2001;19:26–34.
166. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004;91:37–44
167. Kremer LC, Van der Pal HJ, Offringa M, Van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: A systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13:819–29.
168. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G, et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25: 261–81
169. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1431-1439.
170. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest* 1991 Mar;99(3):557-561.
171. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (23): 2.319-2.328.
172. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. By Louis S. Goodman, Maxwell M. Wintrobe, William

- Dameshek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman and Margaret T. McLennan. JAMA 1984 May 4;251(17):2255-2261.
173. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003 Apr 15;21(8):1431-1439.
 174. Martino S, Ratanatharathorn V, Karanes C, Samal BA, Sohn YH, Rudnick SA. Reversible arrhythmias observed in patients treated with recombinant alpha 2 interferon. J Cancer Res Clin Oncol 1987;113(4):376- 378.
 175. Deyton LR, Walker RE, Kovacs JA, Herpin B, Parker M, Masur H, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 1989 Nov 2;321(18):1246-1249.
 176. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, Nathan PC, Tissing WJ, Shankar S, Sieswerda E, Skinner R, Steinberger J, van Dalen EC, van der Pal H, Wallace WH, Levitt G, Kremer LC, International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol 2015;16:e123–136.
 177. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:493–498.
 178. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. Prog Cardiovasc Dis 2010;53:121–129.

179. KyB, CarverJR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323–331.
180. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, Watson C, O’Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagni MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.
181. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail* 2014;20:155–158.
182. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, GarciaSaenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 2009 Jan;14(1):1-11